



Open Archive TOULOUSE Archive Ouverte (OATAO)

OATAO is an open access repository that collects the work of Toulouse researchers and makes it freely available over the web where possible.

This is an author-deposited version published in : [http://oatao.univ-toulouse.fr/Eprints ID : 5641](http://oatao.univ-toulouse.fr/Eprints/ID/5641)

To cite this version :

Denys, Marie. *Physiopathologie de l'obstruction récurrente des voies respiratoires chez le cheval : étude bibliographique et actualités*. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse - ENVT, 2011, 129 p.

Any correspondance concerning this service should be sent to the repository administrator: staff-oatao@inp-toulouse.fr.

ANNEE 2011 THESE : 2011 – TOU 3 – 4075

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'OBSTRUCTION RÉCURRENTÉ DES VOIES RESPIRATOIRES CHEZ LE CHEVAL : *ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE ET ACTUALITÉS*

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse
le 1^{er} Décembre 2011
par*

Marie, Evelyne, Emmanuelle DENYS

Née, le 19 mai 1986 à SAINT POL SUR MER (59)

Directeur de thèse : Mme Séverine BOULLIER

JURY

PRESIDENT :
Mme Bettina COUDERC

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :
Mme Séverine BOULLIER
M. Gilles MEYER

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

**Ministère de l'Agriculture et de la Pêche
ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE**

Directeur : M. A. MILON

Directeurs honoraires M. G. VAN HAVERBEKE.
M. P. DESNOYERS

Professeurs honoraires :

| | | |
|---------------|---------------|---------------------------------|
| M. L. FALIU | M. J. CHANTAL | M. BODIN ROZAT DE MENDRES NEGRE |
| M. C. LABIE | M. JF. GUELF | M. DORCHIES |
| M. C. PAVAU | M. ECKHOUTTE | |
| M. F. LESCURE | M. D.GRIESS | |
| M. A. RICO | M. CABANIE | |
| M. A. CAZIEUX | M. DARRE | |
| Mme V. BURGAT | M. HENROTEAUX | |

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. AUTEFAGE André, *Pathologie chirurgicale*
M. BRAUN Jean-Pierre, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
M. CORPET Denis, *Science de l'Aliment et Technologies dans les Industries agro-alimentaires*
M. ENJALBERT Francis, *Alimentation*
M. EUZEBY Jean, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
M. FRANC Michel, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
M. MARTINEAU Guy, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
M. PETIT Claude, *Pharmacie et Toxicologie*
M. REGNIER Alain, *Physiopathologie oculaire*
M. SAUTET Jean, *Anatomie*
M. TOUTAIN Pierre-Louis, *Physiologie et Thérapeutique*

PROFESSEURS 1° CLASSE

M. BERTHELOT Xavier, *Pathologie de la Reproduction*
Mme CLAUW Martine, *Pharmacie-Toxicologie*
M. CONCORDET Didier, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
M. DELVERDIER Maxence, *Anatomie Pathologique*
M. SCHELCHER François, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

PROFESSEURS 2° CLASSE

Mme BENARD Geneviève, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
M. BOUSQUET-MELOU Alain, *Physiologie et Thérapeutique*
Mme CHASTANT-MAILLARD Sylvie, *Pathologie de la Reproduction*
M. DUCOS Alain, *Zootéchnie*
M. DUCOS DE LAHITTE Jacques, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
M. FOUCRAS Gilles, *Pathologie des ruminants*
Mme GAYRARD-TROY Véronique, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
M. GUERRE Philippe, *Pharmacie et Toxicologie*
Mme HAGEN-PICARD Nicole, *Pathologie de la Reproduction*
M. JACQUIET Philippe, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
M. LEFEBVRE Hervé, *Physiologie et Thérapeutique*
M. LIGNEREUX Yves, *Anatomie*
M. PICAVET Dominique, *Pathologie infectieuse*
M. SANS Pierre, *Productions animales*
Mme TRUMEL Catherine, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*

PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*

M **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*

M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*

Mlle **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*

Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*

M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*

Mlle **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*

M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

M **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants.*

Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*

MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)

M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*

Mme **BENNIS-BRET Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*

M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*

Mlle **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*

Mme **BOUCLAINVILLE-CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*

Mlle **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie*

M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*

M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*

M. **CUEVAS RAMOS Gabriel**, *Chirurgie Equine*

M. **DOSSIN Olivier**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*

Mlle **FERRAN Aude**, *Physiologie*

M. **GUERIN Jean-Luc**, *Elevage et Santé avicoles et cunicoles*

M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*

Mlle **LACROUX Caroline**, *Anatomie Pathologique des animaux de rente*

M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*

M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*

M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des Ruminants*

M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*

Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie Chirurgicale*

M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*

M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*

Mlle **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*

Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*

Mme **TROEGELER-MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation*

M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et Infectiologie (disponibilité à cpt du 01/09/10)*

M. **VERWAERDE Patrick**, *Anesthésie, Réanimation*

MAITRES DE CONFERENCES et AGENTS CONTRACTUELS

M. **BOURRET Vincent**, *Microbiologie et infectiologie*

M. **DASTE Thomas**, *Urgences-soins intensifs*

**ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE
CONTRACTUELS**

Mlle **DEVIERS Alexandra**, *Anatomie-Imagerie*

M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophtalmologie*

Mlle **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*

Mlle **PASTOR Mélanie**, *Médecine Interne*

M. **RABOISSON Didier**, *Productions animales*

Mlle **TREVENNEC Karen**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*

M **VERSET Michaël**, *Chirurgie des animaux de compagnie*

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur Bettina COUDERC

Professeur à la Faculté de Médecine Paul-Sabatier de Toulouse

Qui m'a fait l'honneur de présider ce jury de thèse.

Hommages respectueux.

A Madame le Docteur Séverine BOULLIER

Maître de conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Immunologie générale et médicale

Qui m'a encadrée dans la réalisation de ce travail et aidée avec beaucoup de disponibilité, ainsi que soutenue dans mon projet professionnel.

Mes plus sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur Gilles MEYER

Maître de Conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Pathologie des ruminants

Qui a accepté de participer à ce jury de thèse.

Sincères remerciements.

A **mes parents**, pour leur confiance, leur patience et leur soutien sans faille. Je ne vous remercierai probablement jamais assez !!

A **mes grand-mères et au reste de ma famille**, avec beaucoup de tendresse.

A **mes amis** de longue date : Mélanie mon p'tit et toute la Compagnie Créole, les potes du lycée toujours présents après tant d'années, Didi et Marie-Amélie ainsi que les autres de prépa. Pour tout ce que nous avons partagé et que nous allons encore partager ensemble. Pour la sempiternelle question « Mais alors tu as fini ? », à laquelle je pourrai enfin répondre OUIII !!

Aux **belles années toulousaines** et à tous ceux qui y ont participé :

- à **l'ENVT** : à mes **co-promos**, en particulier **Claire** et nos derniers instants partagés à la ~~machine à café~~ BU, **Val** et ses Bagoogys que je promène un peu partout, **Mo** et son dangereux pitbull, **Krokette** et ses petites abeilles, **Christelle** au fin fond de la Nouvelle-Calédonie, **Audrey** et **Clémence**. Merci à **Mattias** pour les soirées ciné-club et autres. À Agnès, Vicky, Charlotte et **Maud** pour leur ouverture d'esprit, les bouffées d'air (plus ou moins) frais en dehors de l'école et leur insouciance de poulottes !

- à mes **poulots**, de première et de seconde génération, de weekend ou d'adoption. Vous éviterez de rédiger vos remerciements outre-Atlantique le soir de la Réconcil', c'est pas très bon pour le moral (conseil de l'HyperDoc Bisounours).

- à Chapou, au théâtre d'**impro**, à Philippe et Christian, aux membres de l'équipe et autres joueurs. En particulier à toi **Mimi**, dont le rire retentit jusqu'ici !

- au **centre équestre** de l'école : à la dream team du Dimanche matin, aux après-midi passés à cheval au bon temps des amphis, aux soirées aligot et aux journées de concours. Merci à ceux qui m'ont confié leurs chevaux. À Virginie, Aurore, Marianne, Aurélia, Marine, Solène, Camille, Bertrand, Sandrine, Claire, Bettina, Caro, Séverine, ...

- à **Manue**, qui rentre dans toutes et aucune des grandes familles ci-dessus !! Des cliniques au théâtre, en passant par le poney, les concerts, les booms, les WEIET et les soirées thé, l'Espagne et le Québec... ça prendrait quelque chose comme un album pour tout raconter ;)

Aux **Alfortiens** qui m'ont chaleureusement accueillie en T1, en particulier Clémentine, JC, et mon super groupe de clinique : Axelle et Capu. À JMD, MIOBI et autres acronymes !

Aux **Nantais** qui m'ont (aussi) chaleureusement accueillie lors de mes passages à « Oniris » : Benouze, Fred, Ronron et Krokette ma co-expat !

A l'équipe de **St Hyacinthe** pour l'internat qui commence :

- à ma belle gang de co-internes : Pierre, Fred, Amé, Lison, Mag, Nath. Lâchez rien mes bisounours !!

- aux résidents, cliniciens, techniciens et animaliers pour l'ambiance et la qualité du travail, la pédagogie et l'excellence qu'ils nous transmettent.

- à mes collocs : Aude, Nath (et Caya) !!

A **Arthur**, qui doit encore me dédicacer son premier roman. Preum's ! Merci pour la relecture de toutes ces pages, mais surtout pour tout le reste que je tairai ici.

A toutes les personnes, vétérinaires, cavaliers et autres belles rencontres, qui ont contribué à m'en apprendre toujours un peu plus sur mon métier, les chevaux, l'être humain, moi-même, la vie, et comment concilier tout ça avec le sourire !!

Aux chevaux qui ont jalonné mon parcours, qui m'ont appris beaucoup et offert des instants magiques : Astuce, San Falcato, Icare, Mélody, Qualisman, Lulu, Nora, Pylgrimm, Rwanita...

Aux autres qui me connaissent suffisamment pour savoir qu'un oubli à 3h du matin sur un document word n'enlève rien à l'affection et à l'estime que je leur porte !!

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'OBSTRUCTION RECURRENTE DES VOIES RESPIRATOIRES CHEZ LE CHEVAL – ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE ET ACTUALITES

NOM et Prénom : DENYS Marie

Couramment diagnostiquée dans l'Hémisphère Nord, et parfois confondue avec la maladie inflammatoire des petites voies respiratoires (IAD) dans les stades précoces de la maladie, l'obstruction récurrente des voies respiratoires (ou pousse ou RAO) n'en demeure pas moins une énigme en termes d'étiologie et de physiopathologie. De nombreux facteurs de risque ont été identifiés, le plus important étant l'environnement poussiéreux et la présence de foin dans l'alimentation. Cependant, les publications les plus récentes font également état de l'existence d'une prédisposition génétique complexe mettant potentiellement en jeu plusieurs gènes. Cette sensibilité individuelle ainsi héritée s'exprimerait plus ou moins ensuite selon les interactions entre l'hôte et son environnement. Cette étude bibliographique se concentre sur la physiologie pulmonaire et les hypothèses physiopathologiques actuellement discutées, notamment les composants de la réponse inflammatoire (bronchospasme, accumulation de mucus et remodelage des voies respiratoires profondes) et l'orientation de la réponse immunitaire, classiquement considérée comme de profil Th2. Cependant, différentes études contradictoires suggèrent l'existence d'une réponse mixte Th1/Th2 ou l'implication d'un phénomène purement inflammatoire, ou encore la coexistence de plusieurs mécanismes immunitaires différents selon le génotype du cheval mais aboutissant au même phénotype clinique.

Ce travail vise à présenter et à actualiser la description, l'épidémiologie, les hypothèses étiologiques, et surtout la physiopathologie de la maladie. Les moyens diagnostiques sont également discutés car ils sont importants pour compléter le tableau clinique de la maladie et indispensables à un diagnostic précis. Enfin les recommandations en termes de traitements actuels sont brièvement rappelées, ainsi que les possibilités en termes de prévention et de pronostic.

MOTS-CLES : cheval, obstruction récurrente des voies respiratoire, ORVR, pousse, RAO, inflammation

Jury :

- Président : Pr Bettina COUDERC
- Directeur : Dr Séverine BOULLIER
- Assesseur : Dr Gilles MEYER

Adresse de l'auteur :

1330 route de Wylder
50470 WORMHOUT - FRANCE

PHYSIOPATHOLOGY OF RECURRENT AIRWAY OBSTRUCTION IN THE HORSE – BIBLIOGRAPHICAL REVIEW AND NEWS

Name and surname: Marie DENYS

Commonly diagnosed in the Northern Hemisphere, and sometimes mistaken with inflammatory airway disease (IAD) in the early stages of the disease, recurrent airway obstruction (RAO or « heaves ») remains nonetheless an enigma in terms of etiology and physiopathology. Many risk factors have been identified, environment being the most important (dusty environment and feeding with moldy hay). However, recent publications have also reported the existence of a complex genetic background involving several potential genes. This individual sensitivity thus inherited could be more or less expressed, depending on interactions between the patient and his environment. This bibliographical study focuses on pulmonary physiology and various physiopathological hypothesis currently discussed, including the components of airway obstruction (bronchospasm, mucus accumulation and remodeling) and of pulmonary inflammation (neutrophilia), and the orientation of the immune response, typically considered Th2. However, several contradictory studies suggest the existence of a mixed Th1/Th2 response or the involvement of a purely inflammatory reaction, or the coexistence of different immune mechanisms depending on the genotype of the horse but leading to the same heavy phenotype.

This work aims to present and update the description, epidemiology, etiological hypotheses, and especially pathophysiology of the disease. Diagnostic methods are also widely discussed because they are important to complete the clinical picture of RAO and essential for an accurate diagnosis. Finally the recommendations in terms of current treatments are briefly recalled, as well as the possibilities of prevention and prognosis.

KEY-WORDS: horse, heaves, recurrent airway obstruction, RAO, inflammation

Jury :

- Président : Pr Bettina COUDERC
- Directeur : Dr Séverine BOULLIER
- Assesseur : Dr Gilles MEYER

Adresse de l'auteur :

Melle Marie DENYS
1330 route de Wylder
50470 WORMHOUT - FRANCE

TABLE DES MATIERES

| | |
|--|--------|
| Liste des tableaux..... | 4 |
| Liste des figures..... | 5 |
| Liste des annexes..... | 6 |
| Liste des abréviations..... | 7 |
| Introduction..... | 9 |
| 1^{ère} partie : présentation de la maladie..... | 10 |
| A. Définitions..... | 10 |
| 1) Qu'est-ce que la pousse ?..... | 10 |
| 2) Nomenclature(s)..... | 11 |
| 3) Les autres maladies inflammatoires des voies respiratoires profondes : SPAOPD et IAD. | 12 |
| B. Epidémiologie de la pousse..... | 14 |
| 1) Prévalence..... | 14 |
| 2) Facteurs de risque..... | 15 |
| a. Environnement..... | 15 |
| b. Alimentation..... | 15 |
| c. Saison..... | 16 |
| d. Géographie..... | 17 |
| e. Age..... | 17 |
| f. Race et sexe..... | 17 |
| g. Génétique..... | 18 |
| C. Présentation clinique..... | 20 |
| 1) Signalement et anamnèse..... | 20 |
| 2) Signes cliniques..... | 20 |
| 3) Auscultation respiratoire..... | 22 |
| a. Auscultation respiratoire au sac..... | 22 |
| b. Percussion thoracique..... | 22 |
| 4) Intolérance à l'effort | 22 |
| D. Etiologies..... | 24 |
| 1) Réactions d'hypersensibilité..... | 25 |
| a. Hypersensibilité de type I..... | 25 |
| b. Hypersensibilité de type III..... | 27 |
| 2) Réponses inflammatoires non spécifique d'un antigène | 29 |
| a. Endotoxines..... | 30 |
| b. Moisissures..... | 30 |
| c. Gaz nocifs..... | 31 |
| d. Particules inorganiques..... | 31 |
| 3) Infection bactérienne et virale | 32 |

| | |
|--|-----------|
| 2^{ème} partie : Physiologie pulmonaire et physiopathologie de la pousse.... | 33 |
| A. Eléments de physiologie..... | 33 |
| 1) Physiologie mécanique respiratoire..... | 33 |
| 2) Variations du diamètre des VR | 35 |
| a. Phénomènes de compression dynamique et conséquences cliniques des variations de diamètre des VRP durant la respiration..... | 35 |
| b. Régulation de la bronchoconstriction : rôle majeur des muscles lisses..... | 36 |
| c. Sensibilité bronchique..... | 39 |
| 3) Contrôle de la ventilation..... | 41 |
| a. Ventilation alvéolaire..... | 41 |
| b. Ajustement ventilation/perfusion..... | 42 |
| c. Régulation de la ventilation..... | 43 |
| 4) Mécanismes de défense du système respiratoire | 43 |
| a. Mécanismes de défense non spécifiques..... | 46 |
| b. Mécanismes de défense spécifiques..... | 51 |
| B. Physiopathologie de la pousse..... | 52 |
| 1) Contribution majeure de l'inflammation pulmonaire..... | 52 |
| a. Rôle des neutrophiles..... | 52 |
| b. Rôle des éosinophiles..... | 55 |
| c. Rôle des lymphocytes T auxiliaires Th1 vs. Th2..... | 55 |
| d. Rôle des mastocytes..... | 58 |
| e. Rôle des macrophages..... | 59 |
| f. Autres : cellules épithéliales, cellules musculaires lisses, et cellules mésenchymateuses et parenchymateuses..... | 60 |
| 2) Importance du bronchospasme dans la physiopathologie..... | 60 |
| 3) Accumulation de mucus | 61 |
| 4) Remodelage des voies respiratoires | 63 |
| 5) Physiopathologie de la détresse respiratoire..... | 64 |
| C. Pathologie..... | 65 |
| 1) Anatomie pathologique macroscopique..... | 65 |
| 2) Histopathologie | 66 |
| 3) Corrélations clinico-pathologiques..... | 68 |
| 3^{ème} partie : Diagnostic | 68 |
| A. Diagnostic différentiel de la pousse..... | 68 |
| B. Examens complémentaires..... | 70 |
| 1) Cytologie pulmonaire sur Lavage Broncho-Alvéolaire (LBA)..... | 70 |
| 2) Bactériologie pulmonaire sur Lavage TransTrachéal (LTT)..... | 74 |
| 3) Hématologie et biochimie sériques..... | 74 |
| 4) Endoscopie des voies respiratoires..... | 74 |
| 5) Imagerie..... | 75 |
| a. Radiographie pulmonaire | 75 |
| b. Autres..... | 75 |
| 6) Tests immunologiques..... | 75 |

| | |
|---|----|
| 7) Détection de marqueurs exhalés de l'inflammation | 78 |
| 8) Biopsies pulmonaires et bronchiques..... | 79 |
| C. Evaluation de la fonction pulmonaire..... | 80 |
| 1) Evaluation des échanges gazeux..... | 80 |
| a. Gaz sanguins artériels..... | 80 |
| b. Clairance alvéolaire évaluée par scintigraphie..... | 82 |
| c. Lavages pulmonaires à l'azote..... | 82 |
| 2) Mécaniques respiratoires..... | 82 |
| a. Mécanique pulmonaire dynamique..... | 84 |
| b. Oscillométrie..... | 87 |
| c. Pléthysmographie corporelle..... | 88 |
| d. Expiration forcée | 90 |
| e. Capnographie volumétrique | 90 |
| 3) Evaluation de l'hyperréactivité bronchique..... | 91 |
| 4) Scores cliniques | 93 |
| D. Résumé des critères diagnostiques les plus utilisés..... | 96 |

4^{ème} partie : traitements.....

| | |
|---|-----|
| A. Gestion de l'environnement..... | 97 |
| a. Quelles modifications apporter ?..... | 97 |
| b. Pour quels effets ?..... | 98 |
| c. Evaluation de la contamination de l'écurie par les poussières de l'environnement | 99 |
| B. Traitement médical..... | 100 |
| 1) Anti-inflammatoires | 100 |
| a. Anti-inflammatoires non stéroïdiens..... | 100 |
| b. Corticostéroïdes..... | 100 |
| c. Inhibiteurs des phosphodiésterases (PDE) | 105 |
| d. Anti-leucotriènes | 106 |
| e. Stabilisateurs de membranes..... | 106 |
| 2) Bronchodilatateurs | 107 |
| a. β 2-adrénergiques agonistes..... | 107 |
| b. Anti-cholinergiques..... | 109 |
| 3) Anti-oxydants | 110 |
| 4) Expectorants, mucolytiques, et autres agents mucocinétiques..... | 111 |
| 5) Antibiotiques | 111 |
| 6) Traitements complémentaires..... | 112 |
| 7) Médecines alternatives..... | 112 |
| 8) Perspectives thérapeutiques concernant les cytokines..... | 113 |
| C. Evaluation critique des différents protocoles employés..... | 115 |

5^{ème} partie : Pronostic et perspectives.....

| | |
|---|------------|
| Conclusion..... | 117 |
| Références bibliographiques..... | 119 |
| Annexes..... | 127 |

Liste des tableaux

Tableau 1 : Agents pro-inflammatoires présents en zone respirable dans les écuries et qui pourraient contribuer au développement de l'inflammation respiratoire

Tableau 2 : Mécanismes de défense du tractus respiratoire

Tableau 3 : Interprétation de différents tests de fonction pulmonaire chez le cheval et intérêts par rapport à la pousse

Tableau 4 : Score clinique tel que rapporté par TESAROWSKI et al (1996)

Tableau 5 : Critères diagnostiques (bilan) pour le diagnostic de la pousse

Tableau 6 : Principaux corticostéroïdes utilisés et modes d'administration

Tableau 7 : Bronchodilatateurs utilisés dans le cadre de la pousse et leur administration

Liste des figures

Figure 1 : Caractéristiques cliniques des chevaux atteints de pousse

Figure 2 : Coupe transversale de tête de cheval montrant les tissus lymphoïdes associés à la muqueuse nasale et laryngo-trachéale

Figure 3 : Hyperplasie marquée des cellules caliciformes et accumulation de mucus dans une bronchiole de cheval RAO n'ayant pas répondu à la mise au pré et au traitement anti-inflammatoire.

Figure 4 : Comparaison du muscle lisse d'une bronche de petit diamètre entre un cheval atteint de pousse (A) et un cheval contrôle (B)

Figure 5 : Bronchiectasie et obstruction par un exsudat muco-purulent chez un cheval souffrant de pousse.

Figure 6 : Photographie microscopique d'une coupe transversale de bronchiole d'un cheval atteint de pousse.

Figure 7 : Epithélium bronchique d'un cheval souffrant de pousse (coloration MGG)

Figure 8 : Cytologie sur LBA d'un cheval témoin et d'un cheval atteint de RAO

Figure 9 : Examen cytologique d'un liquide de LBA montrant de nombreuses traces de mucus et une spirale de Curshmann

Figure 10 : Photographie du dispositif de plethysmographie d'inductance

Figure 11 : Modèle de courbe obtenue par capnographie volumétrique

Figure 12 : Utilisation du système d'inhalation Aeromask ND

Liste des annexes

Annexe 1 : Tableau récapitulatif des différentes cytokines associées aux réponses T-helper (Th1/Th2)

Annexe 2 : Score lésionnel utilisé pour la description des biopsies pulmonaires (NAYLOR et al 1992)

Annexe 3 : Capnogrammes obtenus par capnographie volumétrique chez des chevaux sains et souffrant de RAO

Annexe 4 : Score HOARSI (Horse Owner Assessed Respiratory Signs Index)

Annexe 5 : Scores endoscopiques évaluant l'accumulation de mucus dans la trachée

Liste des abréviations :

AAEP : American Association of Equine Practitioners

ACVIM : American College of Veterinary Internal Medicine

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

AT III : antithrombine III

5-HT : 5-hydrotryptamine

BALT : Bronchus-associated lymphoid tissue (tissu lymphoïde associé à la muqueuse bronchique)

Cdyn : compliance pulmonaire dynamique

CFC : Chloro-fluoro-carbone

CK : cytokine

CPA : Cellules présentatrices de l'antigène

CRF : Capacité résiduelle fonctionnelle

COPD/BPOC : Chronic Obstructive Pulmonary Disease / Broncho-pneumopathie obstructive chronique

$\Delta P_{pl\ max}$: variation maximale de pression intra-pleurale

DPI : Dry-Powder Inhaler (inhalateur à poudre sèche)

EL : élastance pulmonaire

FR : Fréquence respiratoire

HFA : hydrofluoroalkane

HOARSI : Horse Owner Assessed Respiratory Signs Index

IAD : Inflammatory Airway Disease

IL : Interleukine

IgA, E, G, M : immunoglobulines A, E, G, M

LBA : lavage broncho-alvéolaire

LPS : lipopolysaccharide

LTA4, B4, D4 : leucotriènes A4 B4, D4

LT-c : lymphocytes T cytotoxiques ou effecteurs (= LT CD8+)

LT-h : lymphocytes T helper ou auxiliaires (= LT CD4+)

LTT : lavage trans-trachéal

MDI : Metered-Dose Inhaler (aérosol pressurisé pour inhalations)

MEC : matrice extra-cellulaire

MGG : May-Grünwald Giemsa

MIP-2 : Macrophage inflammatory protein 2

NANC : Nonadrenergic noncholinergic

NF κ B : Nuclear factor κ B (facteur de transcription)

ORVR : Obstruction récurrente des voies respiratoires = **RAO** : Recurrent Airway Obstruction

PaO₂ : Pression partielle en oxygène dans le sang

PaCO₂ : Pression partielle en dioxyde de carbone dans le sang

PAS : Acide périodique de Schiff

PDE : phosphodiesterases

PGE₂ : Prostaglandine E₂

RAL : Récepteur à adaptation lente

RAR : Récepteurs à adaptation rapide

RAO : Recurrent Airway Obstruction = **ORVR** : Obstruction récurrente des voies respiratoires

R_L : résistance pulmonaire

Rrs : résistance respiratoire

RSQ : Risk Screening Questionnaire

SPAOD : Summer-Pasture Associated Obstructive Disease

SNA : Système nerveux autonome

TACE : TNF α Converting Enzyme

Th-1 : réponse immunologique de type T-helper 1

Th-2 : réponse immunologique de type T-helper 2

TFR : Tests de fonction respiratoire

TNF α : facteur de nécrose tumoral α

TXA₂ : thromboxane A₂

RL : résistance pulmonaire

V_E : Volume minute

VR : voies respiratoires

VRP : voies respiratoires profondes

VRS : voies respiratoires supérieures

V_T : volume tidal

WEAS : World Equine Airway Symposium

Xrs : réactance respiratoire

Zrs : impédance respiratoire

INTRODUCTION

Les désordres inflammatoires des voies respiratoires profondes sont fréquents chez les chevaux et constituent, en dehors de tout contexte infectieux, la cause principale de toux chez le cheval associée à des modifications de performances. Jusqu'à peu, la terminologie de « maladie inflammatoire des voies respiratoires inférieures » était imprécise. La distinction entre l'inflammation des VRP du jeune cheval et l'inflammation respiratoire chronique n'était pas claire et souvent regroupée sous le terme d'obstruction pulmonaire chronique (*COPD = chronic obstructive pulmonary disease*), utilisé en médecine humaine pour désigner une maladie inflammatoire pulmonaire des fumeurs qui présente une physiopathologie et une évolution complètement différentes. Un effort groupé a permis la réalisation d'un atelier international (ROBINSON 2001) établissant une nouvelle nomenclature pour les maladies inflammatoires respiratoires des équidés. Les cliniciens font maintenant la distinction entre un syndrome affectant les jeunes chevaux appelé *IAD* et l'obstruction récurrente des voies aériennes du cheval adulte (*Recurrent Airway Obstruction = RAO*) encore appelée « pousse ». C'est à cette dernière qu'on s'intéressera ici. La pousse est une maladie inflammatoire environnementale caractérisée par une bronchoconstriction réversible avec alternance de crises et de périodes de rémission, comme l'asthme humain. La pousse, une des affections pulmonaires les plus fréquemment diagnostiquées chez les chevaux des régions tempérées, est une cause majeure de toux et d'intolérance à l'effort. Cette condition médicale chronique, alternant entre périodes de rémission et de crise, est inscrite dans la liste des vices rédhibitoires du cheval et anciennement connue sous le nom d' « emphysème pulmonaire ».

La pousse est donc une maladie inflammatoire chronique des voies respiratoires profondes des chevaux adultes, d'origine multifactorielle. On lui prête une grande variété d'agents initiateurs mais l'étiologie et la pathogénie de la maladie restent mal élucidées et font l'objet de publications régulières. **Le travail de synthèse suivant présente notre compréhension actuelle des mécanismes physiopathologiques de la pousse.**

Une première partie sera donc consacrée à la présentation de la maladie, suivie d'une deuxième partie faisant le point sur la compréhension actuelle de la physiopathologie de la pousse ainsi que de ses caractères pathologiques. La troisième partie réunit les différents moyens diagnostiques qu'il est possible de mettre en œuvre pour explorer la maladie, et la quatrième partie présente les recommandations actuelles en termes de traitement. Enfin une dernière partie est consacrée au pronostic et aux différentes perspectives offertes.

I. Présentation de la maladie

A. Définitions

1) QU'EST-CE QUE LA POUSSE ?

La pousse est une maladie inflammatoire débilitante, récurrente et réversible, caractérisée par une obstruction des voies respiratoires profondes du cheval (LAVOIE 2007). L'air se trouve alors piégé dans les poumons, ce qui est à l'origine de la dyspnée expiratoire et de la toux caractéristiques cliniquement de la maladie. Elle se définit par le développement d'une réponse inflammatoire suite à l'exposition à la poussière organique, typiquement de foin moisi et de paille. Cette réponse comporte l'obstruction, l'inflammation et l'hyperréactivité des voies respiratoires des chevaux affectés.

L'obstruction des voies respiratoires profondes (VRP) est réversible et présente trois composantes : le **bronchospasme**, l'accumulation de **mucus** et le **remodelage** de ces voies. *L'inflammation* est quant à elle caractérisée par une **neutrophilie** pulmonaire marquée. Autre caractéristique des chevaux souffrant de pousse (également désignés ici sous le terme « chevaux RAO »), *l'hyperréactivité* bronchique correspond à une réponse exagérée des voies respiratoires à des stimuli non spécifiques. Par ailleurs, la pousse est également caractérisée par l'alternance de périodes de rémission clinique et de périodes de crise (détresse respiratoire au repos), d'où son caractère **récurrent**. Enfin, le contrôle expérimental des poussières ainsi que l'utilisation de corticostéroïdes et de bronchodilatateurs engendrent la rémission des signes cliniques, ce qui en fait une maladie **réversible**.

Les chercheurs s'accordent plus ou moins sur son origine allergique, les mécanismes physiopathologiques de la pousse se rapprochant de ceux de l'asthme humain ce qui en ferait un modèle expérimental intéressant. Dans les deux cas (médecine humaine et médecine équine), l'étiologie de la maladie est multi-factorielle et la sensibilité individuelle ainsi que les facteurs environnementaux semblent avoir une importance prépondérante. (LAVOIE 2007). Cependant, bien que les aspects immunologiques de la RAO aient été abondamment étudiés, la séquence précise des événements physiopathologiques reste mal élucidée et la seule certitude actuelle est l'implication de cellules inflammatoires, de la modulation de facteurs de transcription et de la libération de médiateurs de l'inflammation dans la réponse inflammatoire, voire immunitaire, se produisant dans le cadre de la pousse.

2) NOMENCLATURE(S)

Décrite dès 1863 par Henri BOULEY, la pousse, ou coup de vent, ou courte-haleine, désignait, dans l'ancienne hippatrie, un syndrome regroupant une respiration irrégulière et difficile, une forte toux, une dilatation des naseaux et une diminution de l'usage des chevaux. De même, les anglo-saxons connaissent cet état pathologique sous le nom de « broken wind », (WILLIAMS 1874). Cependant on retrouve son apparition dans des textes beaucoup plus anciens, les Grecs ayant décrit une affection respiratoire, l'orthopnée, qui ressemble beaucoup à la pousse (DEGUEURCE 2009).

Cette maladie a dernièrement été connue sous de nombreuses autres appellations. Il y a une dizaine d'année elle était appelée « broncho-pneumopathie obstructive chronique » (B.P.O.C.) ou « C.O.P.D. » (chronic obstructive pulmonary disease), terme utilisé pour la première fois par Sasse en 1971 en référence à la maladie affectant les fumeurs chez les humains. Cependant, l'avancée dans les connaissances de la physiopathologie de la maladie a rendu cette appellation erronée. En effet, contrairement au B.P.O.C., la « pousse » est un syndrome d'obstruction respiratoire réversible lié au bronchospasme et à l'accumulation de mucus. D'autres termes empruntés à la médecine humaine tels que « emphysème pulmonaire chronique », « bronchite chronique », « bronchiolite chronique » sont également employés par les vétérinaires. Mais, considérant les mécanismes de la maladie, ces noms semblent également inexacts.

Certaines autres appellations s'inspirent de la présentation clinique des chevaux les plus affectés par la maladie, tel que « souffle » ou « accès de pousse ».

Un consensus a finalement été posé sur le terme **R.A.O.** (Recurrent Airway Obstruction) qui semble le mieux décrire la maladie (ROBINSON 2001), et qui pourrait être traduit en français par « maladie récurrente des voies respiratoires équine », ou « obstruction récurrente des voies respiratoires » (ORVR). Une controverse subsiste toutefois étant donné que cette expression ne définit pas quelles parties des voies respiratoires sont atteintes. Le mot « heaves » (souffle ou pousse en français) a aussi été accepté lors de ce consensus.

De manière générale, le terme RAO désigne plutôt la condition médicale, on parle de « crise de pousse » en phase aiguë, et l'emphysème pulmonaire décrit la destruction des alvéoles suite à l'évolution chronique non traitée de la maladie.

Pour la clarté de la rédaction, les termes « pousse » et RAO seront donc employés tout au long de la thèse pour décrire cette maladie.

3) LES AUTRES MALADIES INFLAMMATOIRES DES VOIES RESPIRATOIRES PROFONDES

- **SPAOPD** (Summer-Pasture Associated Pulmonary Obstructive Disease) :
la maladie pulmonaire obstructive associée aux pâturages d'été

Initialement décrite dans le sud-est des Etats-Unis (BEADLE et al 1983), cette maladie, cliniquement semblable à la pousse, se développe chez les chevaux adultes vivant à l'extérieur. Les signes cliniques se manifestent typiquement en été. Des cas ont également été rapportés en Grande-Bretagne (McGORUM et al 1999).

Les chevaux touchés présentent une neutrophilie pulmonaire, une production excessive de mucus et une dyspnée respiratoire. Les facteurs déclenchant et la physiopathologie n'ont pas encore été élucidés, bien qu'on suspecte une réponse immunitaire de type Th2 aux antigènes spécifiques inhalés au pré (SEAHORN et al 1997).

Il est probable que les chevaux souffrant de SPAOPD présentent une hyperréactivité des voies respiratoires, résultant en la persistance d'une inflammation et d'un dysfonctionnement en réponse à un large panel de facteurs déclenchant, spécifiques (moisissures, pollens) ou non (air sec, exercice, agents irritants). Cette hypothèse expliquerait pourquoi les chevaux affectés présentent souvent dans l'anamnèse une exacerbation des signes cliniques lors de temps chaud et sec et/ou suite à l'exposition aux poussières de champs voisins pendant la moisson. Une hyperréactivité non spécifique prolongée pourrait également expliquer pourquoi certains chevaux souffrent à la fois de SPAOPD et de RAO (McGORUM et al 1999).

- **IAD** (Inflammatory Airway Disease) :

La maladie inflammatoire des petites voies respiratoires

Un autre syndrome que la pousse, caractérisé par la présence d'une inflammation des voies respiratoires chez des jeunes chevaux à l'entraînement, est couramment rencontré. Il a été difficile de définir précisément ce syndrome mais il est rapporté comme étant une maladie inflammatoire des voies respiratoires atteignant les jeunes chevaux de sport et n'ayant pas une étiologie clairement définie.

Un consensus de l'ACVIM (COUETIL et al 2007) a établi les critères suivants pour définir le phénotype de l'IAD : (1) baisse de performance, intolérance à l'exercice ou toux avec ou sans augmentation de mucus dans la trachée, (2) inflammation aseptique détectée par examen cytologique du liquide de LBA, (3) dysfonctionnement pulmonaire basé sur la mise en évidence d'obstruction respiratoire profonde, d'hyperréactivité des voies respiratoires ou de détérioration des échanges gazeux au repos ou à l'exercice. Sont exclus de cette définition les chevaux sur lesquels sont retrouvés des signes généraux d'infection (fièvre, dépression, anomalies hématologiques compatibles avec une infection) ainsi que les chevaux présentant une détresse respiratoire au repos (RAO, SPAOPD).

Pour une bonne définition de ce syndrome, l'inflammation doit être objectivée par la formule leucocytaire du liquide de LBA (et non de LTT), révélant une augmentation du nombre total de leucocytes, avec une légère neutrophilie, une lymphocytose et une monocytose. Cependant, la sévérité de la neutrophilie n'est pas aussi importante que chez les chevaux poussifs (MOORE et al 1995). De plus, COUËTIL et collaborateurs (2001) rapportent que les chevaux souffrant d'IAD présentent un nombre significativement plus élevé de lymphocytes dans le liquide de LBA que les chevaux sains et les chevaux poussifs en crise. La pousse et l'IAD possèderaient donc une pathogénie différente.

La relation entre l'IAD chez le jeune et le développement de RAO chez l'adulte est inconnue, la première affection ne conduisant pas nécessairement à la seconde.

En résumé, la pousse est définie par l'obstruction récurrente des voies respiratoires (RAO) caractérisée par un bronchospasme, l'accumulation de mucus et le remodelage des voies respiratoires. Elle fait partie des maladies respiratoires inflammatoires des équidés.

B. Epidémiologie de la pousse

1) PREVALENCE

La prévalence de la maladie est variable dans les différentes régions du globe. La maladie est plus fréquente dans l'hémisphère Nord (Europe, Amérique du Nord) où les chevaux sont gardés à l'intérieur et alimentés avec du foin ; elle est par contre très rare dans les régions où le climat est chaud et sec, comme en Californie ou en Australie.

En Suisse, elle a été évaluée à près de 54% dans certains groupes de chevaux avec un diagnostic basé, dans cette étude, sur la présence de bruits respiratoires anormaux et de sécrétions contenant des neutrophiles dans les voies aériennes (BRACHER et al 1991). Une étude sur des chevaux à l'abattoir au Minnesota a révélé que 7% des animaux présentaient des lésions caractéristiques i.e. des lésions de bronchite chronique (LARSON et al 1985). Dans un centre de référés en Grande Bretagne, les chevaux atteints de « COPD » représentent 55% des consultations pour problème respiratoire (DIXON et al 1995a).

En 2007, une large étude épidémiologique menée par HOTCHKISS et collaborateurs a voulu estimer la prévalence de la pousse dans la population équine globale de Grande-Bretagne, et déterminer des facteurs de risque potentiels liés à la régie des chevaux et à leur vie en tant que poulain ou jeune. La prévalence de la pousse, dans cette étude, était de 14%, calculée sur la base d'une enquête envoyée aux propriétaires de chevaux (RSQ : Risk Screening Questionnaire). Cependant il est difficile de déterminer le statut respiratoire d'un cheval sur les simples fondements de l'anamnèse, puisque les réponses apportées sont largement influencées par la régie de l'animal, l'attention portée à son environnement, le seuil de tolérance des propriétaires, ... Quoiqu'il en soit, la pousse apparaît comme un problème significatif parmi la population des chevaux outre-Manche, et une bonne information concernant les mesures préventives et hygiéniques à appliquer à l'écurie permettraient déjà de réduire le poids de la pousse dans la pathologie respiratoire actuelle. Ces conclusions sont applicables aux autres pays européens ou nord-américains où la gestion et l'habitat des chevaux sont sensiblement identiques aux habitudes du Royaume-Uni.

2) FACTEURS DE RISQUE

a. Environnement

L'environnement constitue un **facteur-clé** de la maladie (MARTI et al 1991). Les signes cliniques peuvent être déclenchés par des changements environnementaux, en particulier par l'exposition à la poussière, à des fourrages de qualité médiocre, à des vapeurs d'ammoniac, à des spores fongiques ou à d'autres stimuli non spécifiques (TESAROWSKI et al 1996). En effet, la poussière dans les écuries contient plus de 50 espèces de moisissures, une grande quantité d'acariens issus des fourrages, ainsi que des endotoxines, des débris végétaux et des composants inorganiques. Par conséquent, la poussière d'écurie est un mélange variable d'agents, dont la plupart peuvent induire ou exacerber une inflammation pulmonaire.

L'importance relative de chaque composante dans l'étiologie de la pousse est inconnue, et il est probable que la pathogénicité de certains facteurs (ex : les moisissures, auxquelles les chevaux atteints semblent présenter une réponse immunitaire exagérée) soit potentialisée par la présence d'autres facteurs comme les endotoxines bactériennes (ROBINSON 2001). Les hypothèses étiologiques relatives aux différents composants de l'environnement sont discutées dans la partie I/D.

Par ailleurs, il a été démontré que le maintien en box augmente le pH des voies aériennes en association avec une exposition augmentée à l'ammoniac (WHITTAKER et al 2009), mais les variations d'autres composants de l'air de l'écurie susceptibles de modifier le pH n'ont pas été étudiées. Les auteurs de cette étude rapportent que l'exposition à l'ammoniac ainsi que des dérégulations de l'homéostasie du pH sont associées au développement de l'asthme et d'autres maladies respiratoires inflammatoires chez l'homme, mais rien n'a encore été démontré chez le cheval.

b. Alimentation

En tant que facteur environnemental, l'alimentation est un facteur de risque de la maladie. Le foin et la paille, en particulier lorsqu'ils ont été mal préparés ou entreposés semblent avoir une influence majeure sur le développement de la maladie, à tel point que, un changement alimentaire peut parfois suffire à contrôler la maladie (JACKSON et al 2000).

Mais ce n'est pas l'ingestion de ces aliments qui est à risque, mais bien l'inhalation des poussières et particules qui en émanent. Par ses habitudes alimentaires, le cheval en secouant le foin avec son nez quand il mange, disperse une multitude de particules dans l'aérosol, qui sont ensuite inhalées et peuvent se rendre jusque dans les voies respiratoires profondes et causer la maladie (WOODS et al 1993).

Le mode de distribution du fourrage semble également avoir son importance puisqu'un foin distribué par terre permet à l'escalateur muco-ciliaire de fonctionner correctement avec la gravité, contrairement au foin distribué dans un râtelier qui oblige le cheval à garder la tête en hauteur (ROBINSON et al 2006).

Dans l'enquête épidémiologique menée au Royaume-Uni et citée précédemment (HOTCHKISS et al 2007), il est surprenant de constater que l'administration de foin mouillé apparaît comme facteur de risque de la pousse. Cependant il s'agit là d'un biais : on suppose que certains propriétaires, suite à l'apparition de toux ou d'autres signes respiratoires chez leur cheval, réalisent une sorte d'« auto-diagnostic » et décident de mouiller le foin ou de changer de fourrage, à l'origine de l'apparente relation entre cette pratique et la maladie.

c. Saison

La pousse est une maladie saisonnière, beaucoup plus fréquemment observée en **hiver**, lorsque les chevaux sont gardés à l'intérieur. C'est le principal facteur qui différencie cette maladie de la maladie obstructive respiratoire associée au pâturage (SPAOPD), dont les signes cliniques sont semblables à ceux de la pousse mais exacerbés en été. Le risque est, là encore, lié à l'environnement puisque les chevaux gardés en écurie l'hiver inhalent plus de poussières de fourrages.

L'exposition à l'air froid et sec provoque une inflammation des voies respiratoires, d'autant plus marquée lors d'un exercice. Un court exercice en conditions froides peut provoquer une augmentation de l'expression des cytokines Th2 par l'épithélium respiratoire, mais elle ne s'accompagne pas, à court terme, d'une augmentation du nombre de cellules inflammatoires dans les voies aériennes (DAVIS et al 2002). À des températures faiblement négatives (jusqu'à -10 °C), la pression saturée en vapeur d'eau dans l'air est d'environ 2 mmHg. L'appareil respiratoire du cheval doit alors fournir la chaleur et l'eau nécessaires pour augmenter cette pression en vapeur d'eau à 50 mmHg avant que l'air inhalé n'atteigne les alvéoles. Par conséquent, le refroidissement et l'assèchement de la muqueuse respiratoire pourrait être responsable de l'influx de cellules inflammatoires (ROBINSON et al 2006).

d. Géographie

La pousse est plutôt une maladie de **l'hémisphère Nord**, et particulièrement des zones tempérées. Ceci semble en relation avec le climat, qui oblige les propriétaires à garder leurs chevaux dans des boxes et à les nourrir avec des fourrages (LEGUILLETTE 2003).

Par ailleurs, l'urbanisation constituerait un autre facteur de risque d'apparition de la pousse (HOTCHKISS et al 2007) : les chevaux vivant en zones péri-urbaines à urbaines se retrouvent moins souvent au pré que leurs congénères ruraux, et on suspecte la pollution atmosphérique de jouer un rôle dans la sensibilisation des chevaux RAO, comme il a été démontré pour l'asthme humain.

e. Age

La pousse semble affecter uniquement des chevaux **adultes** : elle est beaucoup plus prévalente sur les chevaux de plus de 7 ans et la prédisposition augmente avec l'âge (DIXON et al 1995b). Chez les jeunes chevaux, l'IAD constitue une inflammation pathologique des VRP plus fréquente (COUETIL et al 2001).

Cependant, on suppose que la maladie nécessite plusieurs épisodes répétés d'inflammation avant de s'exprimer cliniquement chez les chevaux matures. L'absence de signes cliniques chez les chevaux plus jeunes n'exclue alors pas la mise en place d'un processus inflammatoire sous-jacent aboutissant à la pousse.

f. Race et sexe

Bien qu'un facteur génétique ait été déterminé, aucune prédisposition de race n'a pour l'instant été démontrée. Cependant, étant donnée l'importance de certaines lignées dans la sélection et dans le stud-book de plusieurs races, et la preuve qu'il existe des lignées de chevaux poussifs, une prédisposition liée à la race n'est pas exclue (EWART & ROBINSON 2007). Par ailleurs, on rapporte plus de cas touchant des poneys, mais en raison de leur valeur économique moindre ceux-ci sont souvent exposés à plus de poussières et nourris avec des fourrages de moins bonne qualité, ce qui rejoint le facteur de risque environnemental et ne constitue pas une réelle prédisposition de race (HOTCHKISS et al 2007).

En revanche, il ne semble pas y avoir de prédisposition de sexe dans la maladie (DIXON et al 1995b).

g. Génétique

La **sensibilité individuelle** est évidente puisque la plupart des chevaux sont exposés quotidiennement à de fortes concentrations de particules inhalées alors qu'une faible part d'entre eux développe des signes cliniques de RAO. Mais contrairement à certaines maladies dues à des modifications d'un seul gène (ex : Overo lethal white syndrome), les maladies respiratoires équine impliquent une **interaction complexe entre l'hôte et son environnement**. Les différences de sensibilité entre individus sont probablement dues à des **variations sur plusieurs gènes**.

La première étude a montré que les chevaux affectés de pousse avaient plus de descendants affectés que les chevaux sains (MARTI et al 1991). Il existerait donc des lignées de chevaux poussifs. Plus récemment, des critères plus objectifs ont été utilisés à la fois pour définir le phénotype des chevaux poussifs ou non et pour évaluer les effets de l'environnement chez des chevaux issus d'étalons RAO (RAMSEYER et al 2007). Un questionnaire standardisé a permis de rassembler l'information phénotypique nécessaire sur la base de l'anamnèse de la toux, des efforts respiratoires et du jetage nasal, ainsi que des informations supplémentaires concernant le mode de vie, la régime, la prophylaxie et d'éventuelles maladies intercurrentes. Ces informations ont permis d'établir un score clinique (HOARSI : Horse Owner Assessed Respiratory Signs) allant de 1 à 4, les chevaux HOARSI 3 et 4 étant toujours compatibles avec des phénotypes de pousse. De façon assez significative, les produits des étalons affectés de pousse présentaient plus de signes cliniques respiratoires en comparaison avec les chevaux de leur âge issus d'une autre lignée ou de leurs demi-frères/sœurs. En outre, le mode de transmission héréditaire était autosomal dominant dans une famille, alors que dans l'autre il apparaissait autosomal récessif (GERBER 2009).

D'autres recherches orientées vers l'expression de certains gènes ont déjà permis d'identifier un candidat pour la prédisposition à la RAO dans une région du chromosome 13 équin codant pour le récepteur de l'interleukine 4 (IL4R- α). Ce récepteur est intéressant car il est non seulement associé à l'IL-4, cytokine de type Th2, ainsi qu'à diverses maladies allergiques, mais aussi à des résistances parasitaires. On suppose l'implication d'un **haplotype** (combinaison d'allèles sur des loci voisins ayant tendance à être hérités ensemble) déterminant dans le développement de la maladie.

Sur la base de ces résultats (RAMSEYER et al 2007 ; JOST et al 2007), on peut émettre l'hypothèse de l'implication de **plusieurs gènes majeurs** dans l'apparition de la pousse ainsi que le fait qu'ils puissent **varier entre différentes familles**.

Par ailleurs, la relation entre génétique et environnement, et en particulier le timing entre l'exposition à certains facteurs environnementaux et l'expression de certains gènes, dont l'importance a été démontrée en médecine humaine, permettrait également d'expliquer ces différences entre lignées (EWART & ROBINSON 2007).

Les études précédentes ont également permis de mettre en évidence une résistance augmentée aux infestations parasitaires par les nématodes (strongles) chez les chevaux poussifs, potentiellement associée à une augmentation des titres d'IgE dans une des deux familles (NEUHAUS 2010). Ceci renforce l'hypothèse d'un arrière-plan génétique puissant, bien que complexe, dans l'apparition de la pousse.

La génétique semble donc un facteur prépondérant dans le déclenchement de la maladie mais les **interactions complexes** entre gènes ainsi qu'entre gènes et environnement sont encore à l'étude. Cependant, l'élucidation des différences génétiques entre familles RAO pourrait aider à l'explication des résultats contradictoires concernant l'immunopathologie de la pousse : l'importance relative des réactions à médiation par les IgE, des profils Th1 et Th2, de l'immunité naturelle ou acquise et des diverses cytokines, dont on discutera plus loin, n'est pas encore très claire. On pourrait supposer que certains résultats contradictoires peuvent être en partie liés à la sélection des chevaux des projets de recherche, choisis parce qu'ils exprimaient le phénotype de la pousse mais différant peut-être dans leurs réactions immuno-génétiques (GERBER 2009).

En résumé, la pousse se déclare chez des chevaux âgés de 7 ans ou plus, avec une prévalence plus importante dans l'hémisphère nord où les animaux passent la majorité de leur vie en stabulation et sont nourris avec du foin (ROBINSON 2001). Les facteurs génétiques constituent potentiellement d'autres facteurs de risque importants mais sont actuellement à l'étude.

C. Présentation clinique

1) SIGNALEMENT ET ANAMNESE

La récolte de l'anamnèse est essentielle ! Les chevaux atteints sont des chevaux adultes, âgés d'au moins 7 ans. Ils sont présentés le plus souvent pour toux et/ou jetage chronique et/ou difficulté respiratoire ne rétrocedant pas aux antibiotiques. Souvent, ces chevaux présentent également une l'intolérance à l'exercice. Les symptômes sont chroniques, allant de plusieurs semaines à plusieurs années, et ont tendance à se dégrader avec le temps (DIXON et al 1995b).

Les signes cliniques sont souvent exacerbés après l'exercice et/ou les repas de fourrages, et s'améliorent lorsque le cheval est mis à l'extérieur. La maladie est réversible et récurrente : le cheval peut présenter des phases de rémission complète, le plus souvent en été, et des phases d'exacerbation de la maladie, le plus souvent en hiver. Parfois, l'apparition des signes occasionnant la consultation coïncide avec un changement d'écurie, d'alimentation ou de régie (AINSWORTH 2009).

2) SIGNES CLINIQUES

Une description détaillée des signes cliniques de la pousse a été réalisée par de nombreux auteurs dont par exemple ROBINSON (2001) et LEGUILLETTE (2003). Les signes cliniques de la pousse sont récurrents et réversibles, et varient en fonction de la sévérité de la maladie et de l'exposition aux antigènes. Il est à noter que les chevaux atteints de pousse peuvent paraître complètement normaux lorsqu'ils sont en phase de rémission, c'est à dire, lorsqu'ils n'ont pas été stimulés par des antigènes depuis plusieurs semaines.

A l'examen clinique, les chevaux sont en général normothermes et présentent un état de vigilance satisfaisant. Les principaux signes cliniques pouvant être observés sont : tachypnée, tachycardie, toux, jetage muco-purulent très riche en neutrophiles, sifflements respiratoires, difficulté respiratoire surtout expiratoire avec augmentation d'amplitude du mouvement thoracique et pousse abdominale marquée, dilatation des naseaux à l'inspiration (tirage nasal), mouvement de l'anus synchrone à la respiration dû aux variations de pression abdominales (tirage anal), hypertrophie des muscles obliques externes de l'abdomen (ligne de pousse) et perte de poids.

L'expression des différents signes cliniques ci-dessus varie avec la sévérité de la maladie : Les animaux les moins sévèrement atteints présentent généralement une intolérance à l'exercice, un délai de récupération après l'effort prolongé et des accès de toux liés ou non à l'exercice. D'autres animaux plus touchés peuvent présenter du jetage nasal muco-purulent (SASSE 2001) et des signes de détresse respiratoire tels que du tirage nasal, une dyspnée expiratoire et parfois une fréquence respiratoire augmentée, même au repos. La courbe respiratoire de ces chevaux est modifiée : l'inspiration est rapide et l'expiration forcée et prolongée. On peut observer une expiration en deux phases, avec tout d'abord un affaissement rapide du thorax suivi d'une contraction abdominale (« pousse ») en fin d'expiration, dont le degré augmente avec la sévérité de la maladie (LEGUILLETTE 2003). Les chevaux sévèrement atteints peuvent aussi présenter une respiration paradoxale, avec asynchronisme entre les efforts abdominaux et la respiration : la contraction abdominale est alors maximale lorsque la cage thoracique s'ouvre (HOFFMAN et al 2007).

Chez certains chevaux atteints chroniquement, on peut d'ailleurs observer une hypertrophie du muscle oblique externe appelée « **ligne de pousse** » qui reflète des efforts abdominaux importants pendant la respiration.



Dans les cas les plus sévères, la détresse respiratoire devient tellement importante qu'elle peut être associée à une diminution de l'appétit et entraîner une perte de poids de l'animal. Cependant le plus souvent la maigreur ne s'accompagne pas d'anorexie et est liée à l'excès d'énergie consommée par les muscles respiratoires chez les chevaux les plus sévèrement atteints. Enfin, d'autres cas à un stade avancé, présentant de la fièvre récurrente et/ou une obstruction sévère des voies respiratoires, peuvent souffrir également d'une bronchopneumonie bactérienne secondaire ou d'une bronchiectasie (LAVOIE 2007).

La fréquence et le débit cardiaques demeurent en général dans les normes, bien qu'une tachycardie et une hypertension pulmonaire puissent être observées lors de phase aiguë. Malgré le développement progressif d'hypertension pulmonaire sur les cas avancés, des signes d'insuffisance cardiaque droite (*cor pulmonale*) sont très rarement observés (SAGE et al 2006).

3) AUSCULTATION RESPIRATOIRE

a. Auscultation respiratoire au sac (hyperventilation provoquée) :

Celle-ci est marquée par une augmentation de l'aire d'auscultation pulmonaire, la présence de sifflements trachéaux marqués, ainsi que de sifflements et de crépitements localisés à certaines aires d'auscultation dans les cas modérés ou diffus sur toute l'aire pulmonaire dans les cas les plus sévères, particulièrement en fin d'expiration. Ces bruits anormaux sont associés au piégeage de l'air dans les alvéoles secondairement à la bronchoconstriction. Le cheval démontre souvent une tolérance limitée au sac, et développe rapidement des quintes de toux (AINSWORTH 2009).

Quand la difficulté respiratoire est importante, la pose d'un sac respiratoire n'est pas nécessaire car l'amplitude respiratoire est déjà largement augmentée. Cette méthode devient même dangereuse car elle accentue l'hypoxémie.

b. Percussion thoracique :

Les seules anomalies parfois observables à la percussion thoracique sont l'augmentation de l'aire de percussion et l'augmentation du tympanisme. Ces deux changements sont liés à l'hyperinflation alvéolaire et l'accumulation d'air dans les poumons des chevaux RAO (PICANDET 2003).

4) INTOLERANCE A L'EFFORT

Dès les premiers stades de la pousse, l'obstruction des voies respiratoires contribue à la détérioration progressive des échanges gazeux qui se traduit par une intolérance à l'exercice, voire une simple baisse de performances en début d'évolution de la maladie.

En effet, la ventilation et le débit cardiaque augmentent de manière linéaire avec l'exercice, et la consommation en oxygène va également augmenter avec l'accroissement de l'intensité du travail jusqu'à atteindre un plafond tandis que l'intensité de l'effort, la ventilation et le débit cardiaque peuvent encore poursuivre leur progression. Cependant lors d'un effort intense, alors que la ventilation s'accroît, les échanges gazeux se détériorent progressivement, provoquant une hypoxémie et une hypercapnie induites par l'exercice. (ROSE & HODGSON 1994).

Le développement d'une maladie inflammatoire du système respiratoire risque donc de limiter l'aptitude à l'effort en aggravant l'hypoxémie et l'hypercapnie induites et en raccourcissant leur délai d'apparition. Le degré de perturbation de l'effort physique induit par l'affection respiratoire va dépendre du stade de la maladie et de l'intensité de l'exercice, cependant la nature exacte de cette relation reste méconnue (COUETIL 2006).

Dans ce contexte physiologique, il apparaît évident que l'obstruction des voies respiratoires observée lors de pousse provoque, à plus ou moins long terme, une intolérance à l'effort. En phase précoce ou asymptomatique de la maladie, une simple baisse de performance peut être observée. Un examen clinique rigoureux et le recours à des examens complémentaires d'évaluation de la fonction pulmonaire (exposés dans la 3^{ème} partie) peuvent alors permettre le diagnostic et la prise en charge de la pousse avant d'arriver au stade d'intolérance à l'effort.

| |
|---|
| <p>Toutes ces manifestations cliniques prises individuellement constituent des signes d'inflammation pulmonaire non spécifiques. Le tableau clinique considéré dans son ensemble, associé à divers examens complémentaires, permet le diagnostic (3^{ème} partie).</p> |
|---|

D. Etiologie(s)

L'étiologie de la pousse n'est pas complètement élucidée mais l'association entre la maladie et le **facteur environnement** est à présent bien établie (LAVOIE, 2007). Alors que **l'inflammation** des voies respiratoires profondes est désormais reconnue en tant qu'élément central de la pathogénie comme le montre la rémission des signes cliniques suite à un traitement aux corticostéroïdes (ROBINSON, 2001), les mécanismes exacts par lesquels l'environnement contribue à cette inflammation (caractérisée par une bronchoconstriction, l'accumulation de mucus dans les VRP, et leur remodelage) demeurent mal connus.

On a pu constater que seuls certains chevaux développaient des signes de pousse. Ceci est à la base de l'hypothèse de l'« allergie » comme cause primaire, mécanisme où certains individus prédisposés présentent une réponse inflammatoire spécifique d'un antigène (ici des composants de la poussière de l'environnement) selon un mécanisme d'hypersensibilité de type I. Cependant des données existent qui viennent à la fois appuyer et réfuter cette hypothèse. Il a alors été suggéré que la pousse pourrait résulter de réactions inflammatoires non spécifiques. (AINSWORTH 2010).

Quoiqu'il en soit, les chercheurs s'accordent sur l'implication de nombreux types cellulaires, incluant les cellules de la lumière des VRP (macrophages, lymphocytes, neutrophiles), les cellules épithéliales et les cellules musculaires lisses, l'activation et le rôle physiopathologique de ces cellules se produisant à différents stades de la maladie.

Les différentes hypothèses concernant les causes d'apparition de cette inflammation sont présentées dans cette partie. On évoquera l'hypothèse de l'allergie ou hypersensibilité de type I (immédiate), celle de l'hypersensibilité de type III, celle d'une réaction inflammatoire non spécifique consécutive à une exposition à des poussières de l'environnement, et enfin celle d'un facteur infectieux.

1) REACTIONS D'HYPERSENSIBILITE

L'hypersensibilité est une réponse immunitaire démesurée ou inappropriée. Les réactions d'hypersensibilité ont été classées par Gell et Coombs en fonction de la vitesse de réaction et du mécanisme impliqué, ce qui ne suppose pas que ces différentes formes de réaction interviennent toujours indépendamment les unes des autres.

a. Hypersensibilité de type I (immédiate)

L'hypersensibilité de type I, communément appelée allergie, survient dans les minutes qui suivent la rencontre avec l'antigène et dépend de l'activation des mastocytes provoquant la libération des médiateurs de l'inflammation aiguë (dégranulation). La médiation de ces réactions se fait par les immunoglobulines E (IgE) en réponse directe aux antigènes de l'environnement (poussières, pollen, ...), et elles impliquent une réponse de type Th2.

Parce que l'inhalation de poussières de foin provoque l'exacerbation des signes cliniques chez les chevaux RAO, il a été présumé que la pousse était une réaction allergique aux moisissures et spores fongiques. Un certain nombre d'observations supporte cette théorie, comme le fait que des chevaux affectés de pousse dans l'ouest des Etats-Unis deviennent complètement asymptomatiques une fois placés dans le centre du pays, même lorsqu'ils sont exposés à du foin poussiéreux produit localement (LAVOIE 2007).

Les spores fongiques telles que *Faenia rectivirgula* (anciennement *Microsporylum faeni*), *Aspergillus fumigatus*, *Thermoactinomyces vulgaris* ont été étudiées plus spécifiquement car elles se trouvent en abondance dans les foins de mauvaise qualité (WOODS et al 1993). Cependant l'« allergie au foin » n'est pas claire : en effet, l'inhalation de ces spores fongiques induit bien l'obstruction des voies respiratoires chez les chevaux atteints de pousse et non chez les chevaux témoins (MCGORUM et al 1993), alors qu'un test de provocation avec des extraits de foin n'a montré aucune obstruction des voies respiratoires chez les chevaux poussifs, suggérant que la maladie n'implique pas d'allergie au foin en tant que tel (LOWELL 1964). Cependant, on peut supposer que ces résultats contradictoires résulteraient de la différence d'époque et donc des moyens expérimentaux utilisés.

Des études portant sur l'asthme humain et divers modèles animaux d'allergies respiratoires ont mis en évidence une réponse typique en deux phases lorsque les individus sensibilisés sont exposés aux allergènes inhalés : la phase précoce débute quelques minutes après l'inhalation, par l'activation de mastocytes via leurs récepteurs au FcεRI des IgE spécifiques de l'allergène. L'activation des mastocytes conduit à leur dégranulation et la libération de nombreux médiateurs pro-inflammatoires induisant une sécrétion de mucus, une vasodilatation, une augmentation de la perméabilité vasculaire et une contraction de la musculature lisse des voies respiratoires. Ces changements concourent au rétrécissement de la lumière des VRP et à leur obstruction qui en découle, en 45 min à 1h. Cette phase précoce fait le lit de la phase tardive caractérisée par une obstruction prolongée et une infiltration inflammatoire des VRP (DEATON et al 2007).

Si l'infiltration inflammatoire (neutrophilique) et la bronchoconstriction de la phase tardive sont bien mis en évidence dans le cadre de la pousse, il n'en est pas de même pour la phase précoce caractéristique de l'allergie pulmonaire comme décrit ci-dessus. En effet, un délai de plusieurs heures voire jours d'exposition aux poussières en stabulation est généralement nécessaire au développement de l'obstruction (FAIRBAIRN et al 1993b). Les chevaux atteints de pousse présenteraient donc uniquement une phase tardive.

L'étude menée par DEATON et al en 2007 a permis de démontrer **l'absence de phase précoce, même subclinique, chez les chevaux RAO** après nébulisation d'une suspension de paille/foin, contrairement aux chevaux contrôles qui présentaient une diminution de leur fonction respiratoire (augmentation de la résistance pulmonaire) et une concentration en histamine augmentée dans le liquide de LBA 10 minutes après nébulisation. Plusieurs hypothèses sont proposées pour expliquer l'absence de phase précoce chez les chevaux atteints de pousse : soit il ne s'agit pas d'hypersensibilité de type I, soit il s'agit d'une réaction d'hypersensibilité de type I mais modifiée. La phase précoce présente chez les chevaux normaux constituerait alors un mécanisme de protection ayant pour effet de diminuer la quantité de particules atteignant les alvéoles, diminuant ainsi l'exposition profonde aux allergènes conditionnant la réponse tardive. Ce mécanisme protecteur serait déficient chez les chevaux atteints de pousse.

La phase tardive de ce modèle de réponse inflammatoire biphasique commence 6 à 9h après la provocation à l'allergène, ce qui correspond environ aux 4 à 5 heures nécessaires au recrutement des neutrophiles et au début de l'obstruction des voies aériennes chez les chevaux atteints de pousse (FAIRBAIRN et al 1993b). Par ailleurs, cette phase tardive que l'on croyait

due, de façon primaire, à la libération de médiateurs par les mastocytes réactionnels, serait plutôt coordonnée par les lymphocytes T auxiliaires (LT-h ou encore cellules T CD4+) via des cytokines de type Th2.

Le rôle clé des lymphocytes T, en particulier des cellules T CD4+, a bien été mis en évidence chez les chevaux atteints de pousse selon les mécanismes développés dans la 2ème partie (LAVOIE et al 2001). Cependant, d'autres études appuient plutôt la théorie d'une réponse immunitaire de type Th1 (AINSWORTH et al 2003).

En conclusion, même si certains résultats sont pour le moment contradictoires, l'absence de phase précoce chez les chevaux atteints de pousse suite à l'exposition aux allergènes environnementaux indique qu'une réaction d'hypersensibilité de type I classique ne représente pas un mécanisme central à l'origine de la pousse.

Des études supplémentaires sont nécessaires pour la compréhension du mécanisme immunologique impliqué, afin de déterminer notamment si les moisissures ou autres composants pro-inflammatoires de la poussière de foin pourraient provoquer une phase tardive d'hypersensibilité de type I indépendamment de la dégranulation précoce des mastocytes.

b. Hypersensibilité de type 3

L'hypersensibilité de type III est causée par le dépôt de complexes antigènes/anticorps dans les tissus et les vaisseaux, activant le complément et attirant ainsi les polynucléaires et les macrophages. Ces cellules peuvent libérer le contenu de leurs granules ainsi que des dérivés de l'oxygène, provoquant des lésions tissulaires locales. Il s'agit d'une hypersensibilité semi-retardée, nécessitant la sensibilisation préalable à un antigène : les anticorps alors présents dans le sérum des individus affectés précipitent lorsqu'ils sont mis en contact avec l'antigène incriminé.

Les réactions d'hypersensibilité de type III aux allergènes inhalés sont donc le résultat du dépôt d'immuns-complexes au niveau pulmonaire. La pousse partage de nombreuses caractéristiques épidémiologiques avec la maladie du fermier (Farmer's lung) chez l'homme.

Cette maladie est associée à une réaction d'hypersensibilité de type III à *Faenia rectivirgula* et à d'autres Actinomycètes. De même que pour la pousse, cette condition affecte les hommes d'âge moyen et culmine à la période de l'année correspondant au stockage des fourrages. Comme chez le cheval poussif, on observe une inflammation neutrophilique dans les sécrétions respiratoires des malades. Chez les chevaux atteints de pousse, il a été mis en évidence une concentration sérique élevée en anticorps précipitant avec *Faenia rectivirgula*. En outre, une injection intradermique d'extraits de moisissures induirait l'apparition de papules quatre heures après (la spécificité/sensibilité des tests d'intra-dermo-réaction sera discutée dans la 3^{ème} partie). Ces résultats sont en faveur d'une hypersensibilité de type III (HALLIWELL et al 1979).

Cependant, la maladie du fermier et la pousse présentent des différences histopathologiques et cliniques importantes. En effet, les lésions observées chez l'homme sont de type bronchiolite et alvéolite avec formation de granulomes et une fibrose extensive conduisant à une insuffisance respiratoire progressive, alors que chez le cheval le poumon a le plus souvent un aspect macroscopique normal ou présente une distension gazeuse comme on le présentera dans la partie II/C dédiée à l'anatomo-pathologie. Par ailleurs, la fièvre, caractéristique clinique de la maladie du fermier, n'est pas typique de la pousse. En outre, cette concentration sérique élevée en anticorps précipitant avec *Faenia rectivirgula* n'est pas retrouvée systématiquement chez les chevaux RAO qui réagissent cliniquement à l'inhalation de ces spores (LAWSON et al 1979). La présence de ces anticorps sériques chez le cheval serait donc plutôt représentative d'une exposition élevée à ces antigènes lorsque l'environnement est saturé en poussière de foin, plutôt d'un dysfonctionnement du système immunitaire.

Pour ces raisons, une réaction d'hypersensibilité de type III n'est pas non plus considérée comme un mécanisme central de la pathogénie de la pousse.

2) REPONSES INFLAMMATOIRES NON SPECIFIQUES D'UN ANTIGENE

Les conditions habituelles de logement en écuries exposent les chevaux à un mélange de gaz irritants et de poussières portées par l'air. Il a été montré chez l'homme que l'inhalation de ces substances induit une inflammation des voies respiratoires. Ces poussières contiennent des agents pro-inflammatoires (**tableau 1**) tels que des moisissures, des endotoxines, des acariens issus des fourrages, des composés inorganiques, des débris végétaux,... De plus, la présence de gaz nocifs amplifierait également la réaction inflammatoire engendrée par les poussières de l'environnement.

Tabl. 1 : Agents pro-inflammatoires présents en zone respirable dans les écuries et qui pourraient contribuer au développement de l'inflammation respiratoire (LAVOIE 2007)

| | |
|---|--|
| Bactéries | Endotoxines (LPS) Acide lipotéichoïque Peptidoglycanes ADN bactérien Peptides formylés Protéases Toxines |
| Moisissures | Allergènes Glucanes Protéases Mycotoxines |
| Acariens des fourrages | Allergènes Protéases |
| Débris végétaux | |
| Composants inorganiques de la poussière | |
| Gaz nocifs | Ammoniac Sulfate d'hydrogène Méthane |

L'importance relative des différents composants de ces poussières dans le déclenchement de la pousse est inconnue, mais le rôle des endotoxines, des moisissures et des particules aériennes a été plus particulièrement étudié.

a. Endotoxines

L'inhalation d'endotoxines par les humains ou les animaux induit une maladie inflammatoire du poumon qui présente de nombreuses similitudes avec la pousse. Une étude montre que l'inhalation d'endotoxines induit une neutrophilie pulmonaire dose-dépendante à la fois chez des chevaux RAO et des chevaux témoins, mais que l'obstruction des voies respiratoires n'apparaît ensuite que chez les chevaux atteints de pousse (PIRIE et al 2001). Cependant, les concentrations d'endotoxines requises pour provoquer l'obstruction sont largement supérieures au niveau d'exposition présent lors de tests de provocation à la paille ou au foin naturels. De plus, la sévérité de l'obstruction générée ne semble pas quantitativement reliée au contenu endotoxinique des poussières (PIRIE et al 2002).

Ainsi les endotoxines contribuent certainement à l'inflammation des voies respiratoires et au dysfonctionnement pulmonaire, mais leur action serait synergique avec d'autres composés de la poussière tels que les moisissures. En effet une étude a montré qu'un test de provocation à la poussière de paille et foin « nettoyée » des endotoxines (après déplétion du LPS) induit une neutrophilie pulmonaire atténuée chez les chevaux RAO par rapport à leur réponse habituelle. Puis l'inflammation pulmonaire peut être ramenée à son niveau pathologique initial en rajoutant le LPS précédemment retiré. Il est intéressant de remarquer que le degré d'altération de la réponse inflammatoire dépasse, en valeur absolue, le degré d'inflammation provoqué par un test de provocation utilisant ces mêmes endotoxines seules, indiquant que l'action inflammatoire du LPS a été potentialisée par les autres composants de la poussière (PIRIE et al 2002).

Il a également été proposé que l'atopie favorise la sensibilité aux endotoxines inhalées chez les sujets asthmatiques via l'activation des macrophages pulmonaires et des granulocytes (LAVOIE 2007).

b. Moisissures

La contribution des moisissures aux allergies respiratoires est reconnue, elles pourraient donc jouer un rôle important dans l'étiopathogénie de la pousse. En effet leurs différents composés (allergènes, glucanes, protéases et mycotoxines) provoquent une inflammation de type allergie respiratoire chez l'homme et chez les animaux.

Il a été démontré que les β -D-glucanes, un composant de la paroi cellulaire des moisissures, des levures et de certaines bactéries et cellules végétales, peuvent induire une

réponse inflammatoire des voies aériennes par des mécanismes non spécifiques, la reconnaissance des β -D-glucanes activant la phagocytose des spores par les macrophages alvéolaires ainsi qu'une réponse pro-inflammatoire via l'induction de $\text{TNF}\alpha$ et d'autres médiateurs (BEELER et al 2010). Chez les chevaux, des suspensions de foin avec un contenu plus élevé en β -D-glucanes sont plus susceptibles d'induire une inflammation respiratoire (PIRIE et al 2002).

En outre, *Aspergillus fumigatus* est capable de provoquer des dommages directs sur l'épithélium respiratoire par l'activation de protéases (PIRIE et al 2002).

c. Gaz nocifs

Les chevaux vivant à l'intérieur sont exposés à divers gaz nocifs tels que l'ammoniac, le sulfure d'hydrogène (H_2S), le méthane ou encore le dioxyde de carbone. Bien que les seuils de concentration de ces gaz requis pour provoquer une inflammation respiratoire soient inconnus, on suppose qu'ils pourraient exacerber l'obstruction des voies respiratoires en raison de l'hyperréactivité bronchique non spécifique existant chez les chevaux atteints de pousse (LAVOIE 2007).

d. Particules inorganiques

Les particules inorganiques (poussière minérale, ...) jouent un rôle important dans l'inflammation pulmonaire chez l'homme, l'exposition prolongée à la silice ayant été associée au développement de bronchite pulmonaire obstructive chronique (BPOC ou COPD), de silicose et de fibrose pulmonaire. L'inhalation de spores fongiques associées à des endotoxines (LPS) et à des microsphères de silice a permis expérimentalement d'induire des crises de pousse (phases d'exacerbation) chez les chevaux sensibles, mais les effets de facteurs pris individuellement n'ont pas été étudiés chez le cheval (BEELER et al 2010).

En résumé, bien qu'on ne puisse pas considérer que les endotoxines et les moisissures soient les seuls déterminants de la sévérité de la maladie, on sait qu'elles contribuent largement à l'induction de l'inflammation respiratoire et de l'obstruction des voies aériennes. Cette contribution à l'étiologie de la pousse se fait en partie en synergie entre ces particules organiques inhalées (LPS et moisissures), bien que d'autres composants solubles ou minéraux puissent jouer également un rôle.

3) INFECTION BACTERIENNE ET VIRALE

Il n'existe aucune preuve indiquant que la pousse soit un processus septique. Les bactéries souvent présentes dans les sécrétions trachéales des chevaux affectés de pousse (*Pseudomonas*, ...) refléteraient plus vraisemblablement la colonisation des voies aériennes consécutivement au défaut de clairance muco-ciliaire. En effet elles disparaissent en même temps que l'inflammation. Par ailleurs, les neutrophiles recrutés dans le poumon en cas de RAO ne présentent pas la même morphologie que les neutrophiles impliqués dans les processus infectieux (neutrophiles toxiques, dans lesquels on peut observer la phagocytose bactérienne), et l'allure épidémiologique de la pousse ne correspond pas du tout à celle d'un processus infectieux. **Ces éléments confirment l'absence de rôle étiologique primaire des agents infectieux dans la RAO.**

Par contre, il a été suggéré que des infections respiratoires passées, comme la grippe par exemple, pourraient prédisposer les chevaux au développement de la pousse (DIXON 2001). Le manque d'études épidémiologiques n'a pas permis de confirmer ou infirmer cette hypothèse, jusqu'à celle conduite dernièrement en Grande-Bretagne (HOTCHKISS et al 2007) où les chevaux pour lesquels une infection pulmonaire précoce était rapportée avaient en effet de plus grandes chances de présenter un questionnaire de risques positif (RSQ). Il est intéressant de noter que le même phénomène a été décrit chez l'homme pour les patients souffrant d'asthme. Cependant, on pourrait envisager un biais lié au souvenir, les propriétaires de chevaux poussifs étant plus sensibilisés aux problèmes respiratoires et plus susceptibles de se souvenir d'affections pulmonaires. En outre, la réponse immunitaire normale face à une infection virale est de type Th1, et la mise en place d'une réponse Th1 inhibe en général le développement d'une réponse Th2 (plus souvent mise en évidence dans la pousse : cf partie II/B consacrée à la Physiopathologie). Le rôle des différentes cytokines dans l'étiopathogénie de la pousse sera discuté plus loin, mais on peut retenir qu'**un passé infectieux pourrait jouer un rôle dans le développement de la pousse (LEGUILLETTE 2003).**

| |
|--|
| <p>En résumé, les poussières de l'environnement associées à d'autres facteurs, environnementaux et individuels, seraient à l'origine de la pousse. Cependant le mécanisme de l'inflammation, son caractère immunitaire, et le rôle des différents agents étiologiques ne sont pas encore complètement élucidés.</p> |
|--|

II. Physiologie pulmonaire et physiopathologie de la pousse

A. Éléments de physiologie

Le système respiratoire ayant pour principale fonction le transport de l'oxygène et du dioxyde de carbone entre l'environnement et l'organisme, le mouvement d'air entrant et sortant des poumons est capital : c'est la ventilation. Dans le cadre de la pousse, l'obstruction des voies aériennes compromet la ventilation et se répercute sur les différentes fonctions pulmonaires. Pour bien comprendre l'altération de la fonction respiratoire intervenant dans la RAO, il est important de rappeler d'abord rapidement sa physiologie et son contrôle, ainsi que les mécanismes normaux de défense pulmonaire. Tous ces éléments sont susceptibles d'être perturbés et de jouer alors un rôle dans la physiopathologie de la maladie.

1) PHYSIOLOGIE MECANIQUE RESPIRATOIRE

Les différents paramètres définis ci-dessous reflètent les propriétés mécaniques des poumons et l'énergie mise en œuvre pour assurer la ventilation ainsi que son efficacité.

La **ventilation minute (V_E)** correspond au volume total d'air respiré par minute. Elle est donc égale au **volume tidal (V_T)** i.e. le volume d'air déplacé à chaque mouvement respiratoire, multiplié par la **fréquence respiratoire (FR)**. La ventilation minute détermine la quantité d'air apporté aux poumons pour la ventilation, mais seule une partie de ce volume d'air participe réellement aux échanges gazeux : l'air qui atteint les alvéoles. Le reste remplit l'« **espace mort** », c'est-à-dire l'espace de l'appareil respiratoire où il n'y a pas d'échanges gazeux. L'espace mort anatomique va des cavités nasales aux bronchioles et possède un volume relativement constant, mais il existe aussi un espace mort alvéolaire correspondant à l'air ventilant les alvéoles pauvrement perfusées, dont l'importance est variable. L'espace mort représente 50 à 75% du volume tidal chez les grandes espèces comme le cheval et augmente encore en cas de dyspnée ou tachypnée, d'où son importance dans le tableau clinique de la pousse.

L'inspiration est un processus actif mettant en jeu différents muscles dont le principal est le diaphragme. L'expiration est généralement passive et permise par l'énergie élastique emmagasinée dans le poumon et le thorax étirés lors de l'inspiration. Cependant, chez le cheval il existe une phase d'expiration active même au repos sollicitant les muscles abdominaux et intercostaux. Des efforts expiratoires répétés conduisent à l'hypertrophie de ces muscles ou « ligne de pousse », observable dans certains cas avancés de la maladie.

A la fin de chaque expiration, un certain volume d'air ($\approx 45 \text{ mL/kg}$) reste dans les poumons et constitue la **capacité résiduelle fonctionnelle (CRF)**. Elle peut être mesurée par expiration forcée et est susceptible d'augmenter en cas de troubles obstructifs comme la RAO.

La résistance pulmonaire (R_L en $\text{cm H}_2\text{O/L/s}$) est un paramètre majeur de limite de la ventilation et provient des forces de friction s'opposant au passage de l'air. Chez un cheval normal au repos, 2/3 de la résistance pulmonaire proviennent des voies respiratoires supérieures et le tiers restant correspond à la part de résistance intra-thoracique (de la trachée aux bronchioles). Les phénomènes obstructifs, qu'ils soient hauts ou profonds, contribuent grandement à l'augmentation de la résistance pulmonaire et sont magnifiés par la vitesse élevée des flux d'air lors d'exercice. Pendant l'exercice, lors de l'inspiration la résistance thoracique diminue à 25% de la résistance pulmonaire totale, alors que pendant l'expiration elle passe à 50%. Une obstruction des VRP comme la RAO aura alors plus d'impact durant l'expiration puisque c'est là où la résistance intra-thoracique est la plus importante.

La résistance pulmonaire est le reflet de l'obstruction des voies respiratoires supérieures et des voies respiratoires profondes les plus larges. Pour évaluer l'obstruction périphérique, on s'intéresse à la compliance dynamique.

La compliance pulmonaire dynamique (C_{dyn} en $1/\text{cm H}_2\text{O}$) mesure les propriétés élastiques du poumon : elle décroît si les poumons sont plus rigides, par exemple en cas de fibrose ou de remodelage et obstruction diffuse comme dans la pousse. L'élasticité du poumon est liée aux propriétés du tissu pulmonaire et au collagène, ainsi qu'aux forces de tension en surface. Ces forces tendent à collaber les alvéoles, mais le surfactant pulmonaire permet physiologiquement de les réduire et de maintenir les alvéoles ouvertes.

L'élastance pulmonaire (E_L en cm H₂O/L) est l'inverse de la compliance pulmonaire dynamique ($E_L = 1/C_{dyn}$) : elle indique la résistance à l'expansion pulmonaire et augmente donc en cas d'obstruction.

La force mise en jeu par le thorax pour créer un mouvement d'air se traduit par la **variation de pression intrapleurale ($\Delta P_{Pl\ max}$ en cm H₂O)**. PPl diminue lors de l'inspiration pendant que le thorax s'élargit et que le poumon élastique se déploie : un flux d'air est généré. La variation de pression intrapleurale à chaque respiration est déterminée par le volume tidal (V_T), la compliance pulmonaire (C_{dyn}), la vitesse du flux d'air (V) et la résistance pulmonaire (R_L) selon la formule suivante : $\Delta P_{Pl\ max} = (V_T/C_{dyn}) + (R_L \times V)$.

Au repos sur un cheval normal, ΔP_{Pl} atteint un maximum de 10 cm H₂O. Pendant l'exercice, ΔP_{Pl} augmente parce que le cheval déplace de plus grands volumes d'air en moins de temps. L'accélération et l'augmentation des flux d'air requièrent alors plus d'effort. *Quand les voies aériennes sont obstruées, $\Delta P_{Pl\ max}$ augmente car la résistance au passage de l'air est plus grande, donc les efforts à chaque respiration plus importants.*

2) VARIATIONS DU DIAMETRE DES VOIES RESPIRATOIRES

Le diamètre des VRP est affecté par des facteurs à la fois actifs et passifs. En effet le diamètre de la trachée, des bronches et des bronchioles change passivement au cours du cycle respiratoire, et il est activement régulé par la contraction des muscles lisses. En outre, chez un cheval présentant une inflammation respiratoire, les sécrétions mucoïdes, les exsudats et l'épaississement de la muqueuse, qui sont des conséquences de l'inflammation, contribuent au rétrécissement de la lumière.

a. Phénomènes de compression dynamique et conséquences cliniques des variations de diamètre des VRP durant la respiration

L'expansion du poumon pendant l'inhalation provoque une dilatation des voies aériennes intra-pulmonaires (= VRP), et inversement, durant l'expiration la diminution de volume pulmonaire diminue le diamètre de ces voies. Ces variations évidentes ont des conséquences cliniques importantes : les sifflements ont tendance apparaître en fin

d'expiration car, à ce point du cycle respiratoire, les voies aériennes sont rétrécies, de sorte que les obstructions par du mucus ou un bronchospasme sont accentuées. Le flux d'air devient alors turbulent et des sifflements sont entendus.

Chez les chevaux souffrant de pousse, le flux d'air est à son maximum en fin d'inspiration et en début d'expiration car c'est là que les voies aériennes sont au plus large. La présentation clinique typique de la pousse concerne la fin d'expiration, moment où le cheval force pour expulser l'air à travers des voies aériennes très rétrécies.

Le collapsus dynamique des VRP se produit normalement lors de la toux, quand la pression intra-pleurale devient fortement positive et comprime par conséquent les grosses bronches et la trachée. Ceci diminue le diamètre de ces voies aériennes afin que l'air les traverse avec une vitesse plus grande et déplace ainsi tout mucus accumulé.

Le collapsus dynamique a lieu également **typiquement lors de l'expiration forcée présentée par les chevaux en crise de pousse**. Dans ces conditions, le cheval utilise ses muscles abdominaux pour accélérer l'expiration mais ce faisant il augmente aussi la pression pleurale, comprimant des voies aériennes ce qui augmente encore la résistance respiratoire et réduit le flux d'air en fin d'expiration.

b. Régulation de la bronchoconstriction : rôle majeur des muscles lisses

Chez l'animal sain, la **musculature lisse** constitue le principal contrôle du diamètre des voies aériennes dans l'arbre trachéo-bronchique, donc la bronchoconstriction est responsable de la majeure partie de l'obstruction potentielle. Les chevaux poussifs et les humains asthmatiques présentent une contraction sévère de ces muscles (appelée **bronchospasme**) lorsque leurs voies aériennes sont inflammées. Par conséquent, la régulation nerveuse de cette musculature lisse respiratoire a été intensément étudiée.

Chez l'animal normal, la contraction des muscles lisses est principalement régulée par le système nerveux autonome, et à un moindre degré par certaines interactions avec l'épithélium. En cas de maladie, la libération de médiateurs chimiques est capable de provoquer la bronchoconstriction, par des effets à la fois directs sur les muscles lisses et indirects sur les nerfs contrôlant ces muscles.

- **Rôle du système nerveux autonome (SNA)**

L'innervation primaire de la trachée, des bronches et des bronchioles est réalisée par le **système nerveux autonome parasympathique via le nerf vague** : les nerfs libèrent l'acétylcholine qui se lie aux récepteurs muscariniques M3 présents sur les cellules des muscles lisses des voies aériennes, ce qui induit la libération de calcium dans le cytoplasme et provoque la contraction musculaire et donc la bronchoconstriction.

Le tonus parasympathique respiratoire ne semble pas assez important pour être seul responsable de la bronchoconstriction chez le cheval : le blocage des récepteurs muscariniques par l'atropine ne suffit pas à entraîner une bronchodilatation chez les animaux sains. Le système parasympathique est normalement activé en réponse à l'inhalation d'agents menaçant la fonction respiratoire. Les particules irritantes telles que la poussière, les gaz polluants et les médiateurs de l'inflammation stimulent les récepteurs sensitifs de la muqueuse respiratoire, ce qui amène à l'activation du SNA parasympathique donnant naissance au bronchospasme et à l'augmentation de la sécrétion de mucus. *Le bronchospasme à médiation cholinergique en réponse aux médiateurs de l'inflammation est un élément important de la physiopathologie de la pousse comme l'indique la réversibilité de la RAO à l'atropine (BROADSTONE et al 1988).*

La musculature lisse des voies respiratoires est également richement pourvue de **récepteurs β 2-adrénergiques** activés par l'adrénaline circulante ou la noradrénaline libérée par le **système nerveux autonome sympathique**. L'activation de ces récepteurs par les catécholamines endogènes ou par l'administration de molécules β 2-agonistes comme le clenbutérol provoque la bronchodilatation.

Pendant l'exercice, la prévention du bronchospasme se fait de deux façons : l'adrénaline, sécrétée par les surrénales, active les récepteurs β 2-adrénergiques sur les muscles lisses alors que le système nerveux sympathique libère la noradrénaline qui se lie aux récepteurs α 2-adrénergiques sur les nerfs parasympathiques, ce qui conduit à l'inhibition de la libération d'acétylcholine. *Ces récepteurs adrénergiques sont également activés par les médicaments de la classe des α 2-agonistes, c'est pourquoi leur utilisation possède une action bronchodilatatrice chez les chevaux atteints de pousse (BROADSTONE et al 1992).*

- **Autres innervations ayant des effets sur les muscles lisses respiratoires**

Il existe également une innervation non-adrénergique non-cholinergique (**système NANC**) possédant des propriétés inhibitrices (iNANC) et excitatrices (eNANC).

Le système NANC inhibiteur (iNANC) est le principal système nerveux inhibiteur des muscles lisses de la trachée et des grosses bronches, à médiation par l'oxyde nitrique (ou monoxyde d'azote NO). Son importance physiologique chez le cheval est actuellement mal connue, mais *il a été montré que les chevaux poussifs présentent un dysfonctionnement de ce système* (YU et al 1994).

Le système NANC excitateur (eNANC) se compose de petits nerfs sensitifs non myélinisés contenant des neuropeptides tels que la substance P. Ces nerfs sont probablement plus importants dans la régulation du flux sanguin pulmonaire que dans le contrôle de la bronchoconstriction. La substance P est vasodilatatrice, augmente la perméabilité vasculaire et attire les neutrophiles. Par conséquent, la libération de neuropeptides par ces nerfs est susceptible de jouer un rôle important dans la réponse inflammatoire des voies respiratoires, mais son importance physiologique est encore mal connue.

- **Action des médiateurs de l'inflammation sur la bronchoconstriction**

De nombreux médiateurs de l'inflammation, comme l'histamine, la sérotonine et les leucotriènes (notamment LTD₄) sont aussi capables de favoriser la bronchoconstriction alors que d'autres, tels que les prostaglandines (notamment PGE₂), provoquent la relaxation de ces muscles lisses. Le rôle de ces éléments dans l'étiopathogénie du bronchospasme de la pousse n'est pas encore complètement élucidé, bien qu'on les soupçonne d'influencer la libération d'acétylcholine et donc de jouer sur le bronchospasme à médiation cholinergique. Les travaux à leur sujet seront présentés dans la partie suivante concernant la physiopathologie de la maladie.

c. Sensibilité bronchique

- **Mécano-récepteurs et nocicepteurs pulmonaires et leur rôle dans la régulation de la fréquence et de l'effort respiratoire**

Il existe trois types de récepteurs possédant des fibres vagues afférentes qui ont été identifiés dans le poumon : les récepteurs à adaptation lente, les récepteurs à action rapide, et les terminaisons des fibres C. Les fibres C possèdent un axone non myélinisé, contrairement aux deux premiers types de récepteurs. Le rôle de tous ces récepteurs consiste principalement en la détection de stimuli potentiellement délétères pour la fonction pulmonaire et en l'initiation de la réponse protectrice comprenant la toux, le bronchospasme, ... Ils ont donc un rôle potentiel dans la physiopathologie de la pousse (ROBINSON 2007c).

Les récepteurs à adaptation lente (RAL) constituent des terminaisons nerveuses associées au muscle lisse de la trachée et des grosses bronches, et dans une moindre mesure des VRP intra-thoraciques. Ce sont des récepteurs à l'étirement, stimulés par la déformation de la paroi des voies respiratoires les plus larges et par l'étirement des VRP intra-thoraciques occasionné lors d'inflammation respiratoire profonde. Leur activité se prolonge et s'amplifie avec le maintien du stimulus. Ils induisent une diminution de la fréquence respiratoire par augmentation du temps expiratoire, une bronchodilatation et une tachycardie dans le but d'ajuster le taux et la profondeur de la respiration pour minimiser le travail des muscles respiratoires (ROBINSON 2007a).

Les récepteurs à adaptation rapide (RAR) sont moins nombreux que les RAL et constituent des récepteurs aux irritants. Il s'agit des terminaisons de fibres myélinisées, se ramifiant entre les cellules épithéliales du larynx, de la trachée, des grosses bronches et des VRP intra-thoraciques. Ils sont stimulés par la déformation mécanique des voies respiratoires telle que rencontrée en cas d'inflammation pulmonaire, de bronchoconstriction et d'irritation mécanique. Les gaz irritants, les poussières et le relargage d'histamine peuvent également activer ces récepteurs. Leur stimulation provoque de la toux, une bronchoconstriction, la sécrétion de mucus et une respiration superficielle (hyperpnée), tous ces mécanismes contribuant à la protection contre l'entrée de matériaux irritants dans les VRP.

Les fibres C non myélinisées se ramifient dans l'interstitium pulmonaire à côté des capillaires pulmonaires (récepteurs juxta-capillaires), où elles forment un plexus dense et contrôlent la composition sanguine ainsi que le degré de distension de l'interstitium. On en

trouve aussi dans la paroi des voies respiratoires. L'activation des fibres C pourrait être responsable de la tachypnée, de l'apnée, des sécrétions mucoïdes, du bronchospasme et de la toux qui accompagnent les maladies pulmonaires allergiques, infectieuses ou vasculaires. Elles contiennent des tachykinines telles que la substance P ou des peptides de la famille de la calcitonine. Ces fibres présentent un intérêt particulier dans le cadre de la physiopathologie de la pousse car les médiateurs de l'inflammation libérés lors de dommages tissulaires peuvent activer directement les fibres C ainsi qu'augmenter leur sensibilité aux autres stimuli. Parfois, leur sensibilité est tellement amplifiée que les fibres C sont activées lors de respiration normale. Les médiateurs de l'inflammation exaltent également l'expression des tachykinines dans les fibres C broncho-pulmonaires, modifiant ainsi le phénotype d'autres nerfs sensitifs en raison de l'expression de tachykinines par les fibres C centrales et périphériques. Ces modifications du phénotype nerveux peuvent persister à plus ou moins long terme et sont en partie responsables de la chronicité et de l'hypersensibilité observées dans la pousse.

- **Hyperréactivité bronchique**

L'hyperréactivité bronchique se présente comme une réponse exagérée des voies respiratoires en réponse à divers stimuli endogènes et exogènes. De tels stimuli ne devraient pas causer de détresse respiratoire chez un cheval normal, mais ont pour conséquences un rétrécissement important des voies aériennes et des difficultés respiratoires importantes chez le cheval hyperréactif. Elle est associée à l'inflammation pulmonaire et est fréquemment observée chez le cheval atteint de pousse ou encore souffrant d'infection respiratoire virale, en particulier la grippe (ROBINSON 2007b).

L'inflammation respiratoire conduit à l'hyperréactivité par des mécanismes variés : l'hypertrophie de l'épithélium et des cellules à mucus provoque l'épaississement de la paroi entourée de la couche musculuse. Par conséquent, une petite contraction du muscle lisse cause un plus grand rétrécissement de la lumière qu'en conditions normales. D'autres causes d'hyperréactivité incluent la stimulation de la libération d'acétylcholine par les médiateurs de l'inflammation (OLSZEWSKI et al 1999), la diminution de l'inhibition de la bronchoconstriction par une réduction de production de prostaglandine E2 (YU et 1994), un défaut de fonction inhibitrice iNANC (YU et al 1994) et une baisse d'activité des β -adrénorécepteurs (ROBINSON 2007b). *Les chevaux souffrant de pousse présentent une hyperréactivité bronchique persistante, même lors de changements environnementaux diminuant la poussière inhalée.*

Les mécanismes décrits ci-dessus contrôlent l'arrivée d'air dans le poumon. Cependant, la fonction pulmonaire ne s'arrête pas là puisque l'air qui circule doit également permettre les échanges gazeux avec la circulation sanguine : c'est la ventilation. L'inflammation des voies respiratoires profondes est donc susceptible d'altérer de manière significative la ventilation, dont on présente à présent les divers moyens de régulation.

3) CONTROLE DE LA VENTILATION

Afin que les échanges gazeux aient lieu correctement, il faut que de l'air soit délivré aux alvéoles où l'air et le sang doivent se retrouver en quantités appropriées : c'est l'ajustement de la ventilation et du flux sanguin. L'oxygène et le dioxyde de carbone circulent alors entre l'air et le sang par un simple processus de diffusion.

Par convention, on nomme V la ventilation, Q la perfusion pulmonaire, et V/Q le ratio ventilation/perfusion traduisant l'ajustement entre les deux.

a. Ventilation alvéolaire

Les échanges gazeux ne pouvant se produire sans délivrance adéquate d'oxygène et dégagement du dioxyde de carbone, une ventilation alvéolaire appropriée est nécessaire. La ventilation alvéolaire est régulée pour rester en concordance avec la demande d'échanges gazeux, en particulier l'expulsion du dioxyde de carbone. Ainsi, quand durant l'exercice la production de dioxyde de carbone et la consommation d'oxygène augmentent, la ventilation alvéolaire se doit d'augmenter en conséquence. Une ventilation alvéolaire insuffisante, également appelée hypoventilation, peut avoir diverses causes comme l'utilisation d'anesthésiques, une plaie thoracique, un pneumothorax, ... L'obstruction des VRS par une masse par exemple (ou en cas d'hémiplégie laryngée) peut également être à l'origine d'une hypoventilation. Dans le cas d'obstruction diffuse des VRP comme lors de pousse, une légère hypoventilation est souvent observée mais on n'observe jamais d'hypoventilation sévère, même dans les cas extrêmes de la maladie. L'hypoventilation alvéolaire se traduit par une augmentation de la pression partielle artérielle en dioxyde de carbone (PaCO_2).

b. Ajustement V/Q

Etant donné que la respiration demande de l'énergie, l'idéal biologique est d'apporter le volume d'air juste suffisant aux alvéoles correctement perfusées. Dans un poumon normal, les alvéoles sont majoritairement correctement perfusées mais les zones les mieux ventilées sont malgré tout rarement celles qui bénéficient de la meilleure perfusion. Par conséquent la quantité d'oxygène délivrée au sang pour le reste de l'organisme dépend intrinsèquement du ratio V/Q, l'idéal étant une adéquation parfaite entre la ventilation et la perfusion donc un rapport V/Q égal à 1.

L'inadéquation (communément appelé, d'après sa traduction anglaise, mismatch) V/Q est importante à considérer car elle représente des échanges gazeux moins efficaces. Même si certaines zones du poumon sont correctement ventilées/perfusées, le V/Q mismatch d'autres zones altère l'oxygénation sanguine globale : le sang pauvrement oxygéné dilue le sang correctement oxygéné lorsqu'ils retournent ensemble au cœur gauche. Cette dilution, appelée « addition de sang veineux mêlé » (ou venous admixture), diminue invariablement la PaO₂.

Deux mécanismes intrinsèques au poumon des mammifères existent pour optimiser le ratio V/Q. Le plus important est la vasoconstriction pulmonaire hypoxique, qui détourne le sang des zones hypoventilées aux zones bénéficiant d'une meilleure ventilation alvéolaire (MARSHALL 1985). Ce mécanisme, plus fort chez les poneys, semble neutralisé par certains produits de l'anesthésie mais aussi par les maladies inflammatoires pulmonaires. Le mécanisme complémentaire, bien que moins efficace que la vasoconstriction rééquilibrant la perfusion, est la bronchodilatation hypercapnique : la concentration élevée en CO₂ des alvéoles bien perfusées mais mal ventilées induit une bronchodilatation pour augmenter la ventilation locale et rétablir un ratio V/Q normal. Le bronchospasme étant l'entité pathologique majeure de la pousse, ce mécanisme semble peu efficace chez les chevaux atteints.

Les poumons lésés, notamment en cas d'inflammation chronique comme la pousse, présente une distribution inégale de leur ventilation à cause de l'obstruction des VRP et de la faible compliance de certaines régions (VOTION et al 1999). Ceci entraîne une distribution hétérogène des ratios V/Q et donc une altération des échanges gazeux dont l'ampleur est bien corrélée à la sévérité clinique de RAO (NYMAN 2001). *Les chevaux poussifs présentent par conséquent souvent une légère hypoxie et une hypercapnie artérielles.*

c. Régulation de la ventilation

De nombreux chémorécepteurs contrôlent les teneurs sanguines en oxygène, dioxyde de carbone et hydrogène (pH) dans l'organisme. Lorsque que les gaz sanguins s'écartent des valeurs usuelles, des modifications légères de la PaCO_2 et du pH artériels conduisent à d'importantes adaptations dans la ventilation, alors que l'hypoxémie a des effets beaucoup plus modérés sur la ventilation tant que la diminution de l'oxygène artériel n'est pas trop importante. Il existe des chémorécepteurs périphériques (glomus carotidiens et aortiques) et un chémorécepteur central. Les glomus carotidiens sont innervés par une branche du nerf glosso-pharyngien et les glomus aortiques par le nerf vague. Quand les corps carotidiens se trouvent perfusés par du sang présentant une PaO_2 diminuée, une PaCO_2 augmentée ou encore un pH diminué, un message afférent remonte le sinus carotidien et la ventilation augmente via une accélération de la fréquence respiratoire. Quand la PaCO_2 augmente et que le pH diminue, l'augmentation de la ventilation est quasiment linéaire. En revanche, la réponse à une diminution de la PaO_2 est non linéaire et la ventilation augmente à partir d'une PaO_2 inférieure à 65 mmHg environ.

En cas d'obstruction récurrente des voies respiratoires, la ventilation se faisant de façon inégale, les chevaux présentent une hypoxémie artérielle caractéristique, parfois marquée (jusqu'à 50 mmHg) alors qu'une hypercapnie n'est pas toujours présente. La tachypnée observée chez les individus atteints, parfois même au repos, est la réponse ventilatoire à ces échanges gazeux défectueux.

4) MECANISMES DE DEFENSE DU SYSTEME RESPIRATOIRE

Au cours d'une période de 24h, 100 000 litres d'air circulent dans le système respiratoire d'un cheval adulte, sur une surface tissulaire de plus de 2000 m² (LUNN et al 2007). Par conséquent, différents agents, à la fois inertes et infectieux, sont susceptibles de pénétrer dans le poumon.

Selon l'environnement dans lequel se trouve le cheval, cette exposition peut être plus ou moins sévère : un animal pâture à l'extérieur respire un air contenant peu de particules nocives alors qu'un animal en box ou lors d'un transport est plus exposé à l'inhalation de poussière organique contenant des particules d'origine végétale (allergènes : pollens, spores) et animale (agents infectieux : bactéries, virus), ainsi que des gaz toxiques. La capacité des aérosols à pénétrer dans le tractus respiratoire et à accéder au poumon dépend de la taille de la particule et de l'état du système respiratoire, protégé par différents mécanismes. La taille de particule détermine à la fois la profondeur de pénétration dans le poumon et la nature des mécanismes de défense.

Les défenses immunitaires du cheval doivent donc assurer la protection de ce tractus respiratoire pour le moins exposé, mais en préservant les propriétés essentielles des interfaces pulmonaires, à savoir permettre la diffusion des gaz respiratoires entre l'air et le sang au travers de barrières de 2 cellules d'épaisseur. Bien qu'une réponse immunitaire solide soit nécessaire contre de nombreux agents pathogènes dangereux, le même système immunitaire doit savoir établir et maintenir une certaine tolérance vis-à-vis de nombre de particules inhalées antigéniques mais ne constituant pas une menace directe pour le poumon.

Les mécanismes de défense respiratoires partagent tous les composants de la réponse immunitaire avec le reste de l'organisme, mais présentent également certaines caractéristiques propres, qu'ils s'agissent de moyens mécaniques comme l'escalateur muco-ciliaire, ou immunologiques comme l'immunité muco-sale.

Ces mécanismes de défense fournissent une protection optimale au cheval au pré, mais sont souvent submergés par les stress du mode de vie intensif en écuries. L'exposition à certains stress, infectieux ou non, peut conduire au développement de réactions inflammatoires démesurées mettant en jeu les divers aspects du système immunitaire respiratoire et semblent jouer un rôle majeur, bien que pour l'instant mal élucidé, dans la pathogénie de la pousse. Pour une meilleure compréhension de la physiopathologie exposée ultérieurement, les divers mécanismes de défense du système respiratoire sont à présent décrits et repris dans le Tableau 2.

Les mécanismes de défense non spécifiques incluent des mécanismes mécaniques et cellulaires : l'escalateur muco-ciliaire, la toux et la phagocytose permettent l'élimination des particules inhalées, la musculature lisse est à l'origine d'une bronchoconstriction en prévention de l'entrée de nouveaux agents, et la circulation sanguine bronchique fournit les médiateurs et effecteurs de la réponse inflammatoire face à l'agression. Ces différents

mécanismes interviennent de façon variable selon les maladies respiratoires, mais aboutissent dans tous les cas au rétrécissement des voies aériennes, ce qui conduit à l'augmentation des difficultés respiratoires et perturbe les échanges gazeux. Ils ont donc un rôle fondamental dans la physiopathologie de la RAO, c'est pourquoi on rappellera d'abord leurs mécanismes physiologiques.

Les mécanismes de défense spécifiques impliquent le système immunitaire et sont dirigés contre des agents spécifiques, comme les bactéries. Les défenses spécifiques mettent plusieurs jours à devenir actives, et présentent une mémoire immunitaire permettant une protection prolongée contre des agressions futures par les mêmes organismes grâce aux lymphocytes. Un point essentiel à l'adaptation de la réponse immunitaire est le rôle régulateur de certaines sous-populations de lymphocytes T-helpers qui modulent la réponse immunitaire via la sécrétion de cytokines. Certaines hypothèses étiologiques de l'inflammation des VRP observée dans la pousse étant de nature immunopathologique, on rappellera également les caractéristiques immunologiques du poumon équin avant de s'attacher à la physiopathologie.

| Tableau 2 : Mécanismes de défense du tractus respiratoire (LUNN et al 2007) | | |
|--|--|---|
| Mécaniques | Immunité non spécifique | Immunité acquise |
| Voies respiratoires supérieures VRS (nasopharynx et larynx) | | |
| <ul style="list-style-type: none"> - Epithélium cilié des parois nasales, oropharyngées et sinusales - Mucus - Eternuements | <ul style="list-style-type: none"> - Complément - Protéases - Lactoferrine | <ul style="list-style-type: none"> - IgA et IgM sécrétoires dans la couche de mucus, la lamina propria, l'endosome des cellules épithéliales - IgGa et IgGb dans la couche de mucus et la lamina propria - Sous-populations de lymphocytes, incluant des LTCD4 et lymphocytes cytotoxiques dans le tissu lymphoïde |
| Voies respiratoires profondes VRP (arbre trachéobronchique) | | |
| <ul style="list-style-type: none"> - Clairance muco-ciliaire - Impaction - Toux | <ul style="list-style-type: none"> - Recrutement des neutrophiles - Macrophages | <ul style="list-style-type: none"> - IgA et IgM sécrétoires comme dans les VRS + IgG en quantité croissante - Sous-populations de lymphocytes comme dans les VRS formant le BALT |
| Parenchyme pulmonaire (alvéoles et interstitium) | | |
| <ul style="list-style-type: none"> - Aucun | <ul style="list-style-type: none"> - Produits du surfactant - Phagocytes incluant les macrophages alvéolaires et les neutrophiles recrutés et leurs produits | <ul style="list-style-type: none"> - Lymphocytes du parenchyme et lymphocytes recrutés en cas de réponse inflammatoire |

a. Mécanismes de défense non spécifiques

- *Clairance muco-ciliaire*

Les cavités nasales avec leurs sinus et volutes permettent un premier filtrage des aérosols (fig1). Seules les particules de diamètre inférieur ou égal à 10 μm passent les cavités nasales. Ces aérosols sont appelés « particules inhalables » (on s'y réfère en tant que PM10), par opposition aux « particules respirables », de diamètre inférieur ou égal à 2,5 μm (PM2,5).

Parmi les particules inhalables, les plus grosses ($\geq 5\mu\text{m}$) entrent en contact avec la paroi des voies aériennes au niveau des courbes des voies respiratoires supérieures à cause de leur grande vitesse : c'est l'*impaction* par inertie. Les sites d'impaction sont en général riches en tissus lymphoïdes comme les tonsilles et le BALT (tissu lymphoïde associé aux bronches).

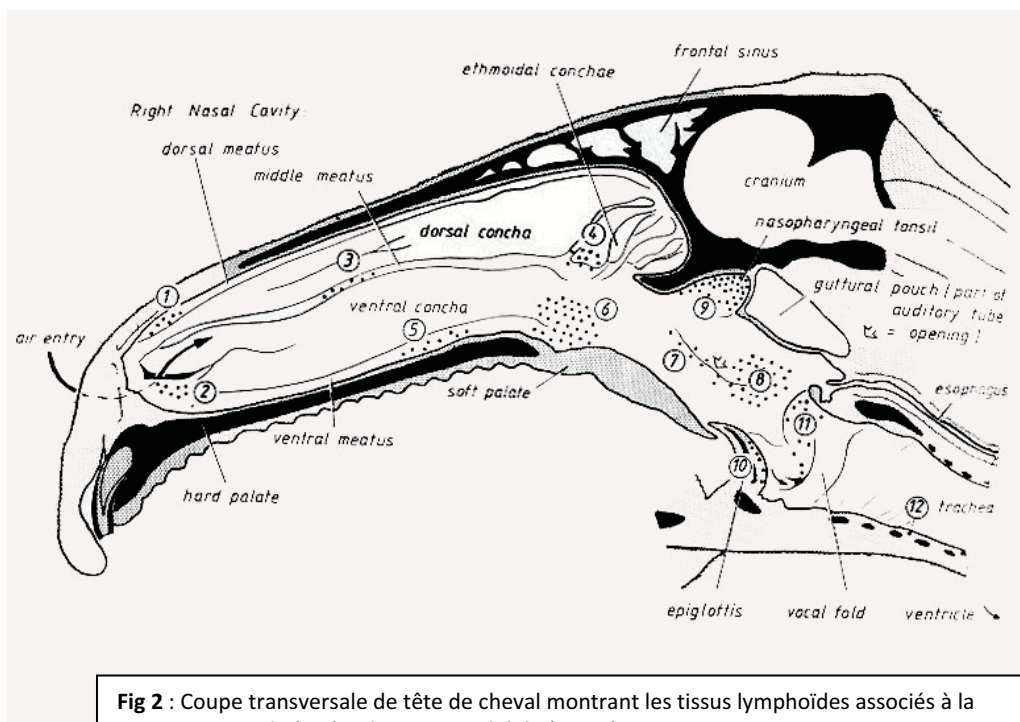


Fig 2 : Coupe transversale de tête de cheval montrant les tissus lymphoïdes associés à la muqueuse nasale (1-9) et laryngo-trachéale (10-12)

Horohov, D.W. Immunology of the Equine Lung. In: Lekeux P. (Ed.), *Equine Respiratory Diseases*. Ithaca: International Veterinary Information Service (www.ivis.org), 2004;

Alors que la vitesse des flux d'air diminue quand on avance en profondeur dans l'arbre respiratoire, les particules de 1 à 5 μm de diamètre se déposent ensuite sur les parois par *sédimentation*. Les plus petites particules ($< 1\mu\text{m}$) atteignent les alvéoles où elles entrent en contact avec la surface de l'épithélium par *diffusion* ou bien sont ré-exhalées.

Le mécanisme primaire d'expulsion de ces particules et de maintien de la stérilité pulmonaire est l'**escalateur muco-ciliaire**. Les particules déposées par les mécanismes précédemment décrits sont emprisonnées dans la couche visqueuse du mucus recouvrant les

voies respiratoires. Le mucus est également capable d'absorber certains gaz selon leur solubilité et leur concentration. L'accumulation de mucus dans les VRP étant une des caractéristiques majeures de la pousse, il semble intéressant de présenter rapidement les propriétés de ces sécrétions ainsi que le fonctionnement muco-ciliaire afin de voir ensuite de quelle manière ils peuvent être altérés.

Le **mucus** se compose de deux couches : la couverture muqueuse de l'épithélium est de nature séreuse, plus liquide que la couche de gel qui la recouvre. Le mucus est constitué d'un mélange d'eau (95%), de lipides (1%), et de protéines (2-3%), en particulier de mucines, ainsi que d'une quantité variable de cellules épithéliales et inflammatoires (GERBER 2007).

Les cellules caliciformes, dont le nombre et l'activité varient en fonction de l'état de santé de l'animal, sont responsables de la production et sécrétion de mucus. Elles sont accompagnées de glandes submucosales, plus rares. Il est possible de réaliser une analyse histologique de ces cellules après coloration au bleu cyan et à l'acide périodique de Schiff (AB-PAS), ou encore au Giemsa-PAS. Il existe des systèmes de scoring semi-quantitatif permettant de grader l'hyperplasie et la métaplasie des cellules à mucus en comptant le nombre de cellules caliciformes, en mesurant le volume de mucus qu'elles stockent et qu'elles produisent, ainsi que la taille des glandes submucosales (GERBER & ROBINSON 2007).

Les **cellules ciliées** sont quant à elles responsables du transport du mucus le long des voies aériennes vers l'extérieur : les cils présentent un mouvement de battement coordonné dans la couche séreuse du mucus, entraînant la couche viscoélastique et les particules et gaz qu'elle contient vers le haut de l'appareil respiratoire (pharynx voire cavités nasales). Le taux de clairance muco-ciliaire est déterminé par l'amplitude et la fréquence de battement des cils et les propriétés physiques du mucus (GERBER 1997). Les cellules ciliées des bronchioles sont moins densément réparties que dans les bronches ou la trachée, par conséquent le transport du mucus est plus lent dans les bronchioles que dans les voies respiratoires plus larges. La perte de la moitié des cellules ciliées est nécessaire avant d'affecter la clairance muco-ciliaire, donc les 5% de cellules ciliées présentant des défauts (taux comparable aux autres mammifères) sont négligeables.

La clairance muco-ciliaire est sous contrôle nerveux autonome : les agonistes β -adrénergiques sont de puissants stimulants de la clairance, et les antagonistes cholinergiques l'inhibent fortement. L'effet des médicaments agonistes cholinergiques est variable (GERBER & ROBINSON 2007). Chez le cheval sain, la vitesse moyenne du mucus dans la trachée est d'environ 2 cm/min mais il existe des différences inter-individuelles considérables comme chez les humains où une détermination génétique de la vitesse de clairance muco-

ciliaire a été suggérée. Chez les grands mammifères comme les chevaux, la gravité joue également un rôle important dans la clairance du mucus et l'accélération du système muco-ciliaire. C'est pourquoi un cheval dont la tête est maintenue en hauteur verra l'efficacité de ce système de protection diminuée.

Les **propriétés physiques du mucus** sont sa viscoélasticité, son caractère filant, et son adhésivité. La viscosité et la visco-élasticité sont les seuls paramètres qui ont été étudiés chez le cheval. Ils sont le résultat de la structure tridimensionnelle du réseau de mucines, leur conformation macromoléculaire étant amplifiée par leurs interactions avec les sucres et les amino-acides. De plus, l'inflammation apporte un réseau supplémentaire d'ADN à haut poids moléculaire et de filaments d'actine libérés par les leucocytes. L'interaction avec l'eau, les électrolytes, les ions hydrogène, les lipides, les enzymes, et les protéines influencent ces liens moléculaires, modifiant ainsi les propriétés physiques du mucus.

La viscosité du mucus chez un cheval normal, mesurée à l'aide d'un rhéomètre, rejoint l'ordre de grandeur de celle observée chez l'humain sain ou le chien (GERBER 2000). Ces mesures rhéologiques sont difficiles à obtenir, c'est pourquoi les cliniciens-chercheurs ont essayé de donner un grade à l'aspect endoscopique du mucus, évaluant subjectivement la rigidité et le caractère collant des accumulations de mucus dans la trachée. Cependant, les scores de viscosité apparente ne sont pas bien corrélés aux mesures de visco-élasticité. Seule la localisation du mucus dans la trachée peut donner une indication sur sa visco-élasticité s'il se situe dorsalement (GERBER 2004b).

L'accumulation de mucus a été quantifiée par différentes techniques mais seul un **score endoscopique standardisé**, à l'image de celui basé sur la classification de Dieckmann, repris par GERBER et présenté en **annexe**, peut être considéré comme un outil clinique fiable et significatif (GERBER 2004b).

L'**accumulation de mucus** est souvent associée aux maladies obstructives inflammatoires profondes comme la RAO ou l'IAD, cependant la quantité de mucus dans les voies aériennes augmente également en cas de « maladie pulmonaire indifférenciée », maladie pulmonaire infectieuse, infection à *Streptococcus zooepidemicus spp*, infestation parasitaire, hémorragie pulmonaire induite à l'effort, et autres (DIXON 1995b). Les chevaux souffrant de pousse présentent le score endoscopique le plus élevé (score moyen = 3), mais ils ne se distinguent pas statistiquement des autres groupes. Là encore, la variabilité inter-individuelle observée est importante. Les modifications de quantité, composition et viscoélasticité du mucus peuvent donc apparaître en réponse à de nombreux stimuli et être la cause ou

conséquence de maladies respiratoires. Par exemple, la présence en quantité accrue d'ADN (d'origine bactérienne mais également neutrophilique) augmente la viscoélasticité du mucus et diminue par là même sa clairance. **L'accumulation de mucus et l'obstruction qui en résulte est l'une des composantes pathologiques majeures de la pousse.**

- *Toux*

La toux fait partie des mécanismes de clairance des voies respiratoires. Elle est déclenchée par la stimulation de récepteurs sub-épithéliaux (RAL, RAR et fibres C) sensibles à l'étirement (induit par la déformation mécanique liée à la présence de corps étrangers ou l'accumulation de mucus sur l'épithélium). Les stimulations inflammatoires et les irritants chimiques interviennent également dans le déclenchement de la toux.

La toux commence par une inspiration complète suivie d'une expiration à glotte fermée, ce qui augmente la pression intra-thoracique et permet, à l'ouverture de la glotte, l'expulsion violente d'air en provenance des poumons sous forte pression et à vitesse élevée. Le mouvement d'air occasionné est efficace pour évacuer les sécrétions mucoïdes de la trachée intra-thoracique et des grosses bronches, mais semble peu efficace pour éliminer le mucus de l'appareil respiratoire profond périphérique.

Les chevaux sains toussent rarement. La fréquence de la toux augmente avec l'inflammation des voies aériennes, mais de façon très variable selon les individus : certains chevaux poussifs peuvent tousser jusqu'à 40 fois par heure alors que d'autres, présentant le même degré d'inflammation au LBA, toussent 4 fois moins (ROBINSON 2007). En cas d'hyperréactivité, lorsque les voies aériennes sont inflammées et que le tractus respiratoire est lésé, le réflexe de toux devient extrêmement sensible. La toux devient alors un signe clinique auto-aggravant le processus inflammatoire. **La toux est un signe d'appel majeur de la pousse.**

- *Macrophages alvéolaires*

Les macrophages sont les principaux phagocytes du poumon normal. Les protéines du surfactant, le complément, les opsonines et les lysozymes des sécrétions respiratoires assistent les macrophages dans la phagocytose des particules et pathogènes inhalés. Dans le tissu lymphoïde (BALT), les macrophages ont également un rôle de cellules présentatrices de l'antigène (CPA) et jouent donc un rôle majeur dans l'orchestration de la réponse immunitaire pulmonaire.

Les macrophages alvéolaires sont adaptés au niveau d'oxygène très élevé dans l'alvéole, et leur capacité de phagocytose diminue en cas d'hypoxie. La fonction des macrophages est également supprimée par l'action des corticostéroïdes (d'origine endogène en cas de stress par exemple, ou iatrogène) et les infections virales.

Les macrophages alvéolaires constituent une première ligne de défense ; quand un trop grand nombre de particules sont inhalées, d'autres phagocytes d'origine sanguine, notamment les granulocytes neutrophiles, sont alors recrutés. Cependant, les enzymes protéolytiques et les radicaux libres oxygénés libérés par les phagocytes sont susceptibles d'endommager le tissu pulmonaire. Le poumon est normalement protégé contre ses propres mécanismes de défense par des inhibiteurs de protéases (ex : α 1-anti-trypsin) et des anti-oxydants (ex : glutathion-peroxydase, acide ascorbique). **L'activation des macrophages contribue à l'inflammation pulmonaire et, à ce titre, joue un rôle dans la physiopathologie de la pousse.**

- *Initiation de la réponse inflammatoire : rôle des cytokines et chémokines*

Les cytokines et les chémokines sont deux groupes de protéines similaires produites et libérées par les macrophages, les lymphocytes, les cellules épithéliales et endothéliales et diverses cellules impliquées dans l'inflammation. Leur rôle est d'attirer les cellules inflammatoires sur le site de la lésion et d'assurer la communication entre les différentes cellules du processus. Elles sont également impliquées dans le remodelage tissulaire cicatriciel.

Par exemple, une lésion de l'épithélium pulmonaire provoque la libération de TNF et d'IL-1 par les macrophages. Ces cytokines attirent les neutrophiles sur le site, mais initient aussi les mécanismes à l'origine de la synthèse de nouvelles chémokines par les cellules épithéliales et endothéliales, à savoir l'interleukine 8. IL-8 prolonge la réponse inflammatoire et présente un puissant chemo-tactisme attirant les cellules inflammatoires. Les cellules épithéliales bronchiques produisent également des IL-1, IL-6, IL-8 et GM-CSF, toutes ces cellules jouant un rôle dans la cascade de l'inflammation. **L'inflammation pulmonaire ayant un rôle central dans la pathogénie de la pousse, ces cytokines et chémokines, ainsi que les réactions et interactions qu'elles modulent, constituent des pistes physiopathologiques importantes.**

b. Mécanismes de défense spécifique

La réponse immunitaire spécifique dépend principalement des lymphocytes, qui sont relativement rares dans les voies respiratoires normales et dans la lumière des alvéoles, bien que communément répartis dans la sous-muqueuse de tout le tractus respiratoire. La réponse lymphocytaire complète se fait via les lymphocytes présents ou directement recrutés parmi le pool de lymphocytes systémiques, ainsi que par l'adaptation unique de l'immunité mucoale qui joue un rôle important dans l'immunologie pulmonaire. Un autre point-clé est l'importance des sous-populations de lymphocytes T auxiliaires (Th1 et Th2), qui modulent la réponse immunitaire au travers des cytokines qu'ils sécrètent. Les cytokines en question et leur rôle dans les réponses Th1 et Th2 sont répertoriées dans un tableau présenté en **annexe**.

Un grand nombre d'études ont décrit l'augmentation de l'expression de l'ARNm codant pour de nombreuses cytokines et chémokines dans le liquide du lavage broncho-alvéolaire, l'épithélium et les lymphocytes de chevaux RAO (HOROHOV et al 2005), soulignant le rôle clé de ces médiateurs dans l'orchestration de la réponse immunitaire et/ou inflammatoire se produisant dans la pousse.

- *L'immunité des muqueuses respiratoires*

Les muqueuses constituent une vaste surface d'échange et d'absorption, ce qui rend ces tissus vulnérables. Leur protection est assurée par le tissu lymphoïde dispersé et associé à la muqueuse bronchique (BALT). La principale immunoglobine produite par ce tissu est l'IgA sécrétoire. Cette protection essentielle contre les agents infectieux (viraux notamment) ne semble pas intervenir dans la physiopathologie de la pousse. En plus de son rôle protecteur, le système immunitaire mucosal doit être capable de distinguer les antigènes pathogènes des autres antigènes (nourriture, environnement, ...).

Le tractus respiratoire du cheval est donc superbement adapté à sa fonction athlétique au vu de son fonctionnement en conditions de stress et des échanges gazeux maximaux qu'il permet. Les performances extrêmes dont sont capables les chevaux maximisent également les défis pour le système immunitaire respiratoire, et la moindre perturbation de la fonction respiratoire se manifeste immédiatement par une baisse de performances.

Cependant dans le cas de maladies comme la RAO, notre compréhension de l'immunité respiratoire demeure rudimentaire, et les possibilités d'amélioration de nos approches thérapeutiques et prophylactiques bénéficieraient grandement d'une meilleure compréhension du sujet.

B. Physiopathologie de la pousse

La réponse inflammatoire pulmonaire se caractérise principalement par l'accumulation de neutrophiles dans les bronchioles et par la libération de médiateurs de l'inflammation tels que l'histamine, la sérotonine, les leucotriènes, les thromboxanes et d'autres prostaglandines et dérivés de l'acide arachidonique. L'inflammation ainsi déclenchée entraîne le bronchospasme, l'accumulation de mucus ainsi que le remodelage des voies respiratoires contribuant à l'**obstruction des VRP**, donc à la physiopathologie de la pousse (HOROHV et al 2005). Il s'agit à présent d'étudier le déclenchement de l'inflammation respiratoire ainsi que son rôle et celui des divers agents étiologiques possibles dans la mise en place des trois composantes obstructives (bronchospasme, mucus, remodelage).

1) CONTRIBUTION MAJEURE DE L'INFLAMMATION PULMONAIRE

a. Rôle des neutrophiles

La **neutrophilie pulmonaire** est une caractéristique majeure de la pousse. Les neutrophiles s'accumulent dans les voies respiratoires dans les 6h suivant leur exposition à du foin moisi (FAIRBAIRN et al 1993, PIRIE et al 2001). Cette neutrophilie pulmonaire persiste si les chevaux affectés continuent à être exposés à des poussières de l'environnement.

De plus, une autre étude a montré, en plus de leur recrutement, qu'il existe une activation des neutrophiles sanguins et pulmonaires chez les chevaux atteints de pousse, évaluée par l'augmentation de production d'anion superoxyde (MARR et al 1997).

Les neutrophiles contribuent donc au phénomène d'inflammation pulmonaire, cependant les mécanismes impliqués dans leur recrutement, leur activation, et leur rôle potentiel dans le bronchospasme, l'accumulation de mucus, ou le remodelage des VRP ne sont pas encore complètement élucidés.

- *Recrutement des neutrophiles*

L'interleukine-8 (IL-8) est une chémokine neutrophilique potentiellement importante dans le recrutement pulmonaire des neutrophiles chez les chevaux souffrant de pousse. L'IL-8 est synthétisée par de nombreuses cellules pulmonaires : neutrophiles, macrophages, cellules épithéliales, cellules endothéliales, cellules musculaires lisses. Des études ont démontré l'augmentation de son expression chez les chevaux RAO (FRANCHINI et al 2000). Par

ailleurs, chez les humains asthmatiques, le niveau d'expression d'IL-8 est corrélé à la fois à la quantité de neutrophiles pulmonaires et au degré de dysfonctionnement respiratoire. Une étude s'est donc penchée sur l'expression génique de diverses chémokines, en particulier IL-8, dans les cellules épithéliales des VRP des chevaux exposés à des poussières de l'environnement (AINSWORTH et al 2006). Elle a permis de mettre en évidence une expression de l'ARNm codant pour IL-8 augmentée chez les chevaux poussifs lors d'exposition aux facteurs environnementaux (3 à 10 fois par rapport aux phases de rémission), contrairement aux chevaux témoins qui exprimaient peu de changement au cours du test de provocation. Des tests d'immunoréactivité ont confirmé la présence d'IL-8 dans l'épithélium cilié et son absence dans l'interstitium pulmonaire. La régulation de l'expression d'IL-8 par la famille des interleukines IL-17 a été étudiée, puisque son implication dans le recrutement des neutrophiles (notamment par induction des IL-8), dans l'hyperréactivité bronchique et dans la métaplasie des cellules caliciformes est reconnue chez l'homme (AGGARWAL et al 2002), mais aucune augmentation significative n'a été mise en évidence chez les chevaux RAO en amont de l'augmentation d'IL-8 (AINSWORTH et al 2006).

D'autres cytokines et chémokines stimulant la neutrophilie tissulaire, comme les MIP-2 (Macrophage Inflammatory Protein), IL-1 β , et TNF α , sont également régulées à la hausse dans les cas de pousse (GIGUERE et al 2000).

L'inhalation expérimentale de LTB4 induisant une neutrophilie pulmonaire, il a également été suggéré qu'elles pourraient contribuer au recrutement des neutrophiles dans les maladies inflammatoires respiratoires (MARR et al 1998).

Enfin, les lymphocytes du LBA des patients humains asthmatiques présentent un délai d'apoptose retardé, ce qui pourrait contribuer à la neutrophilie pulmonaire. La même chose était supposée chez le cheval jusqu'à preuve, qu'au contraire, l'apoptose était augmentée chez les chevaux poussifs (MORAN et al 2011). D'autres études sont nécessaires à la meilleure compréhension de l'apoptose des lymphocytes T chez les chevaux RAO.

- *Effets des neutrophiles*

Lorsqu'ils sont activés, en plus de leur adhésion à l'endothélium vasculaire et à leur migration vers les voies respiratoires, les neutrophiles peuvent engendrer des lésions tissulaires par la libération de nombreux médiateurs pro-inflammatoires. Ces médiateurs histotoxiques comprennent : des radicaux libres oxygénés (superoxyde, H₂O₂, OH[°]), des protéases (élastase, collagénase, metalloproteinase-9), des médiateurs lipidiques (LTB₄, facteur d'activation plaquettaire PAF, thromboxane A₂ TXA₂, LTA₄), des agents

bactéricides (lactoferrine, myeloperoxydase, lysozyme) et de l'oxyde nitrique (ou monoxyde d'azote NO). En effet, la concentration de ces médiateurs est augmentée au niveau des voies respiratoires des chevaux atteints de pousse (LAVOIE 2007).

Par ailleurs, les neutrophiles produisent aussi des cytokines pro-inflammatoires, susceptibles de jouer un rôle central dans la pathogénie de la pousse, en entretenant le recrutement des neutrophiles ou en induisant d'autres cellules inflammatoires ou immunitaires. Parmi ces substances, dont on a déjà dit qu'elles participaient au recrutement des neutrophiles, on retrouve le TNF- α , l'interleukine 1 β et l'interleukine 6 ainsi que l'interleukine-8 et la protéine inflammatoire des macrophages MIP-2 (JOUBERT et al 2001).

Enfin, même si les neutrophiles ont un rôle important dans la pathogénie de la pousse, ils ne contribuent probablement pas directement au bronchospasme car les produits qu'ils sécrètent ne provoquent pas d'augmentation du tonus de la musculature lisse des voies respiratoires in vitro (OLSZEWSKI et al 1999).

b. Rôle des éosinophiles

Contrairement à l'asthme humain, la présence d'éosinophiles dans le liquide de LBA est rare chez les chevaux atteints de pousse, et l'infiltration éosinophilique tissulaire péri-bronchique inconstante. Par conséquent, **les éosinophiles ne sont pas considérés comme un élément physiopathologique majeur de la RAO**, et de telles différences de population cellulaire inflammatoire (neutrophiles vs. éosinophiles) limitent l'analogie entre la pousse et l'asthme humain. Ces résultats sont compatibles avec l'absence de surexpression de l'IL-5 chez les chevaux RAO, contrairement aux autres cytokines (IL-4, IL-8) contribuant au recrutement des neutrophiles (HOROHOV et al 2005).

c. Rôle des lymphocytes T auxiliaires (Th1 vs. Th2)

Les maladies inflammatoires pulmonaires sont modulées par des **interactions complexes** auxquelles participent les cellules pulmonaires telles que les cellules épithéliales, les cellules musculaires, les neurones, les cellules inflammatoires et les lymphocytes T (particulièrement de type CD4+ i.e. les cellules T auxiliaires ou helper LTh, de type Th1 ou Th2). Les lymphocytes Th2 sont particulièrement importants dans les phénomènes allergiques via la régulation des immunoglobulines E. Les cellules Th2 jouent un rôle central dans

l'inflammation allergique en sécrétant de nombreuses cytokines incluant les interleukines IL-4, IL-5, IL-9 et IL-13. Les cellules Th1 sont quant à elles importantes dans l'immunité à médiation cellulaire en raison de leur production d'interféron IFN- γ , d'IL-2 et d'autres cytokines (les diverses cytokines associées aux différentes réponses T-helper et leurs fonctions sont rappelées en **annexe**). Les cytokines produites par chaque sous-population de cellules immunitaires agissent ensuite de manière paracrine, en stimulant la croissance de leur propre type cellulaire. Par conséquent, une fois qu'une réponse immunitaire a pris une direction Th1 ou Th2, elle est peu susceptible d'en changer.

Cependant, en ce qui concerne l'inflammation respiratoire et sa (dé)régulation en cas de pousse, le consensus actuel s'oriente plutôt vers une réponse mixte présentant un équilibre Th1 / Th2, plutôt que vers une totale polarisation du phénotype (AINSWORTH 2010). En effet, la réponse de type Th2, prédominante chez les patients asthmatiques humains, a été largement étudiée et mise en évidence chez les chevaux atteints de pousse (LAVOIE et 2001), mais d'autres études ont conclu à une réponse prédominante de type Th1 (AINSWORTH et al 2003).

Bien que la différenciation des lymphocytes T auxiliaires en sous-populations Th1 et Th2 chez le cheval n'ait pas été complètement investiguée, la culture in vitro de cellules T CD4⁺ suite à leur exposition chronique à une stimulation allergénique a montré une différenciation préférentielle de type Th2, caractérisée par une expression augmentée de l'ARNm de l'IL-4 et une expression diminuée de l'ARNm de l'IL-2 (AGGARWAL et al 1999). Par ailleurs, l'inhalation d'ovalbumine chez des poneys sensibilisés a montré une augmentation de l'expression de l'ARNm des cytokines Th2 (IL-4 et IL-13), et la diminution de l'expression de l'ARNm d'une cytokine Th1 (IFN γ) dans le LBA (BOWLES et al 2002). Par conséquent, l'étude de l'expression des ARNm fournit un bon indicateur de l'orientation de la réponse lymphocytaire dans le cadre de la recherche sur la pousse.

- *Hypothèse d'une réponse Th2*

L'inflammation et l'obstruction réversible des VRP ainsi que l'hyperréactivité bronchique sont des caractéristiques communes à la pousse et à l'asthme (SNAPPER 1986). Or, chez les patients asthmatiques, il existe une prédominance de la réponse de type Th2 qui est associée typiquement à une éosinophilie pulmonaire (LEGUILLETTE 2003), c'est pourquoi la réponse Th2 a longtemps été communément acceptée comme prédominante dans la physiopathologie de la pousse. Diverses études ont permis de la mettre en évidence et sont présentées ici.

En accord avec l'hypothèse d'une réponse Th2, il a été montré que les cellules du LBA de chevaux RAO ayant été maintenus à l'intérieur plusieurs mois présentent une expression augmentée de l'ARNm des interleukines IL-4 +/- IL-5, en comparaison avec les chevaux sains, alors que l'expression de l'ARNm pour l'IFN γ est diminuée (HOROHOF et al 2005). Ces changements ne sont pas détectés quand les chevaux sont maintenus en pâture, mais se mettent en place dans les 24h suivant l'exposition à du foin moisissant (CORDEAU et al 2004). Ces études s'accordent donc sur la réponse Th2 prédominante.

L'**interleukine-4** stimule le développement et la croissance des cellules Th2 et joue un rôle essentiel dans l'induction de la croissance, maturation et différenciation des lymphocytes B donc dans la production d'IgE. L'augmentation de l'expression de l'IL-4 dans la pousse s'accorde donc avec le niveau élevé d'IgE présent dans le sérum et le LBA des chevaux souffrant de pousse (EDER et al 2000). La signification de l'augmentation de l'expression de l'**interleukine-5** (quand elle est observée) est moins claire puisqu'elle est en général associée à une éosinophilie tissulaire, rarement observée dans la pousse. La découverte récente, chez les chevaux RAO, d'un niveau élevé du facteur de transcription nucléaire **NF- κ B** pourrait expliquer le manque de réponse éosinophilique dans la pousse, ainsi que la persistance de cellules inflammatoires dans les voies aériennes affectées (BUREAU et al 2000).

Il a aussi été mis en évidence, chez l'homme, que les cytokines de type Th2 sont impliquées dans la régulation de l'inflammation neutrophilique : l'activation des récepteurs à IL-4 accélère la maturation des cellules souches en neutrophiles et retarde leur apoptose (LAVOIE 2007). Les chevaux RAO présentent également une augmentation du nombre de neutrophiles exprimant des récepteurs aux interleukines IL-5 et IL-9, comparés aux chevaux témoins (AL DEWACHI et al 2002).

Ces résultats fournissent une explication potentielle au **rôle des cytokines Th2 dans la physiopathologie de la pousse, via la stimulation des neutrophiles qui libèrent divers médiateurs de l'inflammation, amplifiant par conséquent la réponse inflammatoire.**

- *Hypothèse d'une réponse Th1*

D'autres études ont obtenu des résultats contradictoires. L'expression augmentée de l'IFN γ sans modification de l'expression des cytokines Th2, signe une réponse Th1 (AINSWORTH et al 2003). Dans cette étude, la mise en place précoce d'une neutrophilie pulmonaire sans augmentation significative dans le LBA des chémokines induisant le recrutement de ces neutrophiles suggère que les cellules interstitielles et/ou épithéliales pourraient jouer un rôle majeur dans le développement de la neutrophilie pulmonaire.

- *Hypothèse d'une réponse mixte Th1-Th2*

D'autres études encore ont mis en évidence une augmentation de l'expression de l'ARNm de l'interleukine IL-4, concomitamment à l'augmentation de l'expression de l'ARNm de l'IFN γ , suggérant une réponse mixte Th1 et Th2 (BEADLE et al 2002 ; GIGUERE et al 2002).

D'autres travaux portent actuellement sur l'interleukine IL-10, en lien avec l'hypothèse d'une infection virale passée comme facteur étiologique : on sait que les infections virales induisent généralement une réponse Th1, ce qui irait à l'encontre de la réponse Th2. Chez l'homme, il a été montré que la sécrétion d'IL-10 par les macrophages lors d'infections virales favorise la sécrétion ultérieure de cytokines Th2, par là même stimulant la synthèse et le recrutement d'IgE et d'éosinophiles caractéristiques de l'asthme. Ces réactions sont actuellement à l'étude chez le cheval (LEGUILLETTE 2003).

Les conclusions, en apparence contradictoires, de ces différentes études peuvent être expliquées par les différences de méthode employée, mais quoiqu'il en soit elles illustrent bien la complexité de la physiopathologie de la pousse et suggèrent l'existence de mécanismes multiples aboutissant à ce syndrome.

Le rôle des lymphocytes dans l'inflammation pulmonaire semble donc majeur, qu'il s'agisse d'une réponse Th2, Th1 ou mixte : via les diverses cytokines, ils permettent le recrutement des neutrophiles. Par ailleurs, l'expression de l'ARNm de l'**interleukine-17**, une cytokine sécrétée par les lymphocytes T activés qui promeut indirectement la maturation, le chémotactisme et l'activation des neutrophiles, augmente chez les chevaux souffrant de pousse suite à une exposition au foin moisi (DEBRUE et al 2005). Les lymphocytes et leurs cytokines contribuent donc fortement à la **neutrophilie pulmonaire**, bien que des travaux soient encore nécessaires quant à leur distribution **Th1/Th2** lors de pousse.

Rappelons que les études portant sur l'hérabilité et les facteurs génétiques déterminant dans le développement du phénotype RAO (cf I/2) ont montré l'existence de différences dans les gènes majoritairement impliqués et dans les modes de transmission de la pousse entre différentes familles de chevaux malades. On peut alors supposer que les résultats contradictoires concernant l'arrière-plan immunologique de la pousse, l'importance des IgE et les profils Th1 et Th2 et l'importance relative des diverses cytokines dans la physiopathologie de la RAO seraient en partie liés à un biais de sélection des chevaux entrant dans les études : ces chevaux cliniquement poussifs pourraient présenter le même phénotype mais une des **composantes immunogénétiques différentes** (GERBER et al 2009b).

d. Rôle des mastocytes

Les réactions allergiques aiguës résultent de l'activation des mastocytes par leurs récepteurs à IgE, entraînant leur dégranulation dans les minutes suivant l'exposition à l'allergène. Il en résulte la libération de médiateurs de l'inflammation, parmi lesquels l'histamine qui contribue au bronchospasme, aux pertes vasculaires et à l'augmentation de sécrétion de mucus. L'histamine sert de marqueur d'activation des mastocytes.

Chez les chevaux atteints de pousse, l'exposition à des allergènes fongiques augmente les taux d'histamine dans le poumon et diminuent le nombre de mastocytes, ce qui suggère leur dégranulation (HARE et al 1999). La présence de mastocytes en quantité augmentée dans la paroi des VRP contribuerait également à leur remodelage donc à la physiopathologie de la pousse (VAN DER HAEGEN 2005). Par ailleurs, une augmentation de l'activité enzymatique de la tryptase spécifique des mastocytes a été mise en évidence dans le LBA des chevaux RAO et témoins suite à un test de provocation à la poussière de foin/paille, sans différence entre les deux groupes. En revanche, l'épithélium des bronchioles présentaient plus de mastocytes chez les chevaux RAO que chez les témoins (DACRE et al 2007).

Ceci indique que la dégranulation des mastocytes ne constitue pas un mécanisme primaire de l'inflammation en cas de pousse, mais les mastocytes présents en plus grand nombre dans l'épithélium bronchiolaire des chevaux RAO pourrait avoir une importance clinique à explorer.

e. Rôle des macrophages

Les macrophages constituent une famille de cellules présentatrices d'antigène et contribuent aux dommages et réparation tissulaires par le biais de la phagocytose et de leur production d'un grand nombre de molécules. Ils jouent donc un rôle dans les processus inflammatoires tissulaires. Les macrophages pulmonaires ont été séparés en 4 catégories selon leur localisation anatomique, mais seuls les macrophages alvéolaires sont accessibles par un LBA. Ils sont donc les seuls à avoir été étudiés dans le cadre de la pousse.

Les macrophages issus du LBA de chevaux atteints de pousse présentent un état d'activation plus élevé que ceux des chevaux contrôles. Ces macrophages de haute densité sont généralement plus cytotoxiques et libèrent un nombre plus élevé de substances pro-inflammatoires comme l'anion superoxide, l'interleukine-1 et le thromboxane B2. Les macrophages équins sont également capables de produire des cytokines pro-inflammatoires telles que TNF- α , IL-1 β , IL-8 et MIP-2, qui sont de puissants chémo-attracteurs pour les neutrophiles (JOUBERT et al 2002). **Les macrophages jouent donc un rôle important dans la mise en place de l'inflammation pulmonaire neutrophilique en cas de pousse.**

f. Cellules épithéliales, cellules musculaires lisses, et autres cellules parenchymateuses et mésenchymateuses

Alors que le rôle des leucocytes est reconnu depuis longtemps, de nouvelles pistes émergent quant au rôle critique des cellules parenchymateuses et mésenchymateuses dans la régulation de l'inflammation respiratoire et le remodelage tissulaire. Les cellules épithéliales sont importantes dans de nombreuses maladies respiratoires étant donné leur rôle de barrière physique et fonctionnelle vis-à-vis de l'air inhalé et des particules qu'il contient. Elles possèdent une grande variété de récepteurs et produisent de nombreux médiateurs, notamment en cas d'inflammation par les poussières inhalées, c'est pourquoi elles pourraient être d'importants modulateurs de la réponse inflammatoire.

Par exemple, le facteur de transcription NF κ B, que l'on a déjà mentionnée pour son rôle présumé dans la neutrophilie pulmonaire, est exprimé par les cellules épithéliales bronchiques. Par ailleurs, l'hyperplasie des cellules caliciformes et l'augmentation de mucine contribuent à l'obstruction des voies respiratoires et à l'exacerbation clinique.

2) IMPORTANCE DU BRONCHOSPASME DANS LA PHYSIOPATHOLOGIE

Le bronchospasme est un élément essentiel de la pousse : il est en effet **responsable de la majeure partie de l'obstruction**, en particulier dans les VRP les plus larges. Son rôle clé dans l'obstruction est confirmé par l'amélioration marquée des signes cliniques et de la fonction pulmonaire des chevaux malades suite à l'administration de bronchodilatateurs (LEGUILLETTE 2003).

Comme on l'a revu en II/A, la contraction des muscles respiratoires lisses est sous contrôle du système nerveux autonome sympathique (l'activation des récepteurs β -adrénergiques provoque la bronchodilatation) et parasympathique (l'activation des récepteurs muscariniques par l'acétylcholine induit la bronchoconstriction), ainsi que de quelques autres nerfs (système NANC).

Etant donné que les agents anti-cholinergiques et β -adrénergiques ont la même efficacité bronchodilatatrice sur les chevaux atteints de pousse et que le tonus parasympathique sur un cheval sain est assez faible, le bronchospasme résulterait plutôt de l'activation des récepteurs muscariniques par l'acétylcholine (ROBINSON 2001). En effet, il a déjà été souligné que le **bronchospasme à médiation cholinergique** en réponse aux médiateurs de l'inflammation est un élément majeur de la physiopathologie de la pousse comme l'indique la réversibilité de la RAO à l'atropine (BROADSTONE et al 1988).

Un **défaut de bronchorelaxation** apparaît également comme un élément physiopathologique de la contraction musculaire excessive des VRP. Il serait dû à une réponse iNANC diminuée (YU et al 1994). Rappelons que le système iNANC est régulé par le monoxyde d'azote ou oxyde nitrique (NO). Les niveaux élevés de radicaux libres présents dans l'inflammation caractéristique de la pousse inactiveraient rapidement l'oxyde nitrique, la diminution du médiateur entraînant une diminution de l'inhibition des muscles lisses des VRP, donc un défaut de bronchorelaxation.

Malgré ces résultats, le bronchospasme observé lors de pousse n'est pas considérée comme le résultat d'un défaut primaire de l'innervation des muscles lisses des VRP (ROBINSON 2001).

Le bronchospasme peut également être induit par des signaux moléculaires, comme les nombreux médiateurs de l'inflammation décrits dans la pousse. Ils incluent la sérotonine, l'endothéline-1, l'histamine et les leucotriènes D4 (LTD4), et augmentent la tension dans les muscles lisses du cheval, provoquant de la bronchoconstriction. Cependant, alors qu'ils contribuent à augmenter la réponse cholinergique, ces deux derniers médiateurs (histamine et LTD4) **ne semblent pas fournir une contribution majeure au bronchospasme** puisque ni les anti-histaminiques, ni les antagonistes des leucotriènes, ne se sont révélés efficaces dans le traitement de la pousse (OLSZEWSKI et al 1999 ; LAVOIE et al 2002).

3) ACCUMULATION DE MUCUS

L'accumulation de mucus dans les voies aériennes est une caractéristique constante de la pousse, en général accompagnée de toux. Elle est associée à l'inflammation neutrophilique des voies respiratoires (ROBINSON et al 2003).

Lorsque les chevaux atteints de pousse sont mis au pré pendant plusieurs semaines, la majorité des éléments pathologiques se résolvent, notamment le bronchospasme et l'inflammation, mais l'accumulation de mucus persiste à niveau plus élevé que chez les chevaux sains (JEFCOAT et al 2001). Cette persistance contribuerait au déficit résiduel de fonction respiratoire observé chez les chevaux RAO lors des phases de rémission. Bien que peu documentée, la formation de bouchons de mucus (figure 3) pourrait aussi se produire dans les cas d'affection sévère répondant relativement peu aux modifications environnementales et aux traitements médicamenteux. (LAVOIE 2007)

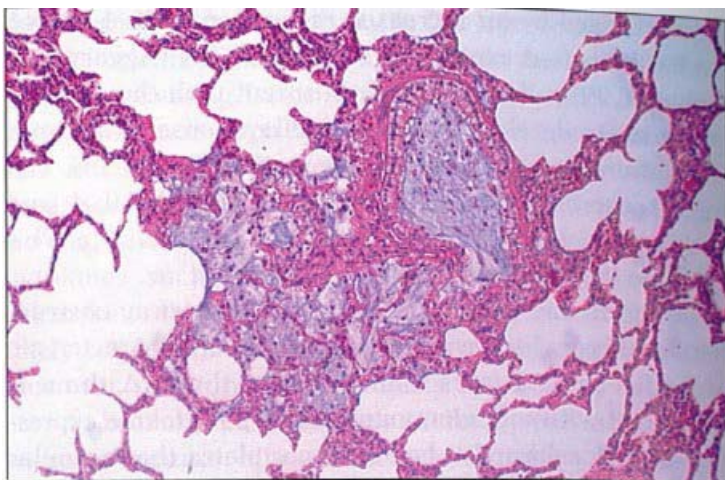


Fig 3 : Hyperplasie marquée des cellules caliciformes et accumulation de mucus dans une bronchiole de cheval RAO n'ayant pas répondu à la mise au pré et au traitement anti-inflammatoire.

Le mucus semble boucher les bronchioles et il est également présent en grande quantité dans les alvéoles adjacentes. (LAVOIE 2007)

L'accumulation de mucus chez les chevaux souffrant de pousse s'accompagne d'une diminution du potentiel de clairance muco-ciliaire en raison d'une augmentation importante de la visco-élasticité du mucus (GERBER et al 2000). A la fois lors des phases de rémission et d'exacerbation de la pousse, on observe des changements quantitatifs et qualitatifs de la structure chimique des mucines. Les mucines sont des glycoprotéines, et les variations concernent leurs chaînes latérales oligosaccharidiques, en particulier de l' α -1,2-fucose et de l'N-acetylglucosamine (JEFCOAT et al 2001). Ceci peut être lié aux caractéristiques intrinsèques du mucus, mais aussi à l'expression des gènes spécifique codant pour les mucines. L'expression du gène codant pour eqMUC5AC notamment semble bien distribuée dans les petites et grandes voies respiratoires des chevaux RAO et des chevaux témoins (GERBER et al 2003), et sa régulation, par deux molécules mises en évidence (EGFR et CLCA1) par GERBER et collaborateurs, pourrait être modifiée chez les chevaux souffrant de pousse (GERBER et al 2009).

L'accumulation de mucus, bien qu'encore non complètement élucidée, apparaît donc comme un élément physiopathologique majeur de la pousse lors des phases cliniques, mais également durant les périodes de rémission.

4) REMODELAGE DES VR

Des changements structuraux de la paroi des voies respiratoires apparaissent suite aux processus inflammatoires et cicatriciels se produisant dans la pousse (**figure 4**). Ces remodelages contribuent à l'obstruction respiratoire car le diamètre de la lumière des voies aériennes diminue. Ses éléments incluent l'augmentation de la masse musculaire lisse, de la fibrose péri-bronchiolaire, et une hyperplasie des cellules épithéliales. L'accumulation de cellules inflammatoires et l'augmentation de la vascularisation dans les voies respiratoires inflammées contribuent à accentuer le remodelage. Ces modifications contribuent à l'obstruction des VRP et à l'altération progressive de la fonction respiratoire.

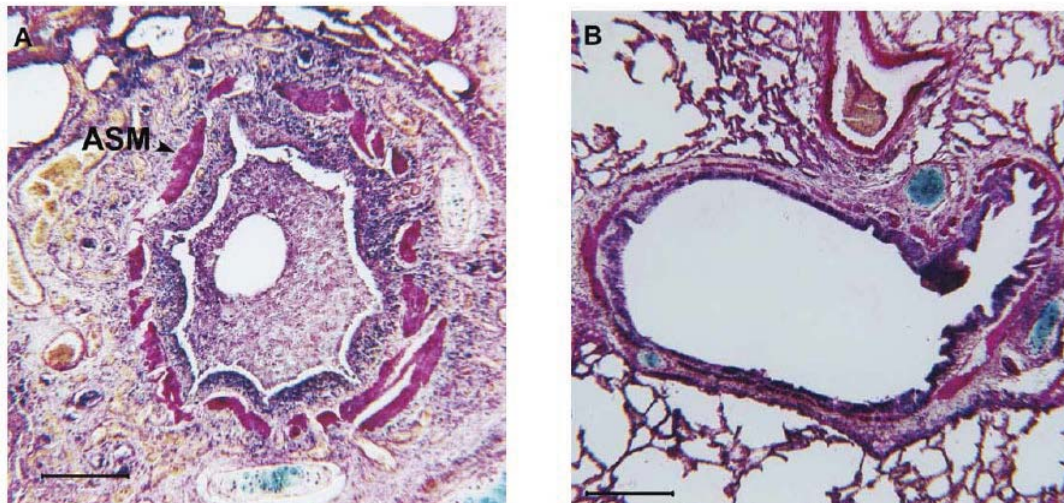


Fig 4 : Comparaison du muscle lisse d'une bronche de petit diamètre entre un cheval atteint de pousse (A) et un cheval contrôle (B) (Images : HERSZBERG, 2004 ; Source : CORTES, 2009)
ASM = muscle lisse des voies respiratoires

L'hypertrophie musculaire lisse en particulier participe à l'obstruction, de façon passive par la diminution du diamètre de la lumière, mais aussi en augmentant la force de contraction musculaire, favorisant par là-même la bronchoconstriction.

En outre, alors que les cellules musculaires lisses avaient jusqu'à présent été cantonnées à un rôle régulateur de la ventilation via la bronchoconstriction ou dilatation, de nouvelles études se penchent sur la capacité de ces cellules à sécréter diverses cytokines, chemokines et facteurs de croissance, jouant potentiellement un rôle dans physiopathologie de la pousse.

Pour conclure, au vu de la multitude complexe de facteurs intervenant dans la physiopathologie de la pousse, de nombreuses voies pathologiques engendrant le bronchospasme, l'accumulation de mucus et le remodelage sont alors possibles. L'inflammation pulmonaire est au centre de ces mécanismes.

5) PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DETRESSE RESPIRATOIRE

L'asynchronisme thoraco-abdominal chez les chevaux RAO en crise de pousse a été étudié au moyen de mesures de pléthysmographie (HOFFMAN et al 2007). En effet, l'observation de la courbe respiratoire d'un cheval est assez subjective et ces mesures ont permis d'objectiver les composantes abdominale et thoracique de la respiration, ainsi que la contribution de chacun de ces compartiments à la ventilation.

La courbe respiratoire normale d'un cheval comporte une inspiration et une expiration biphasiques, tout d'abord passives puis actives. Le cheval atteint de pousse voit cette physiologie modifiée : bien qu'elle soit cliniquement évidente, l'expiration biphasique disparaît en termes de mesures de flux d'air chez les chevaux RAO. Cette modification contribuerait donc à la limitation des flux d'air observée en cas de pousse.

Les « efforts abdominaux augmentés » ont aussi été observés dans cette étude, correspondant à une variation rapide du volume tidal abdominal en début d'expiration. L'hypoxémie et l'hypercapnie activent le diaphragme et les muscles expiratoires. D'autres centres de régulation de la ventilation (récepteurs vagues, mécano-récepteurs, ...) peuvent être sensibles à la pression exercée par l'obstruction des voies respiratoires ou l'hyperinflation du thorax, leur stimulation ayant pour effet d'activer les muscles expiratoires. Cependant, malgré les efforts abdominaux apparemment augmentés chez les chevaux RAO, la contribution abdominale au volume tidal est diminuée par rapport aux chevaux sains, comme on l'observe en cas d'emphysème chez l'homme.

Parfois, la contribution abdominale disparaît même complètement : c'est le cas lors de **respiration paradoxale**. En plus d'une amplitude respiratoire abdominale efficace diminuée, on observe une phase de retard majeure chez les chevaux en crise de pousse, la contraction abdominale se synchronisant alors avec l'ouverture de la cage thoracique à l'inspiration. Des facteurs mécaniques contraindraient le mouvement du diaphragme et des muscles expiratoires, les différentes étiologies possibles incluant une limitation du flux expiratoire, un effet restrictif durant l'inspiration en raison de l'hyperinflation pulmonaire, ou une fatigue des muscles respiratoires.

L'hypothèse principale suppose que l'**hyperinflation** est responsable de l'activation (augmentation de la vitesse de mouvement) mais aussi de la restriction (diminution de la contribution volumique) de la composante abdominale de la respiration. *Plus d'études sont nécessaires à la compréhension physiopathologique du paradoxe abdominal, de ses implications en termes de pronostic et de son influence sur la réponse aux traitements.*

C. PATHOLOGIE

1) ANATOMIE PATHOLOGIQUE MACROSCOPIQUE

Les lésions macroscopiques chez les chevaux atteints de pousse sont variables et ne sont pas distribuées de manière homogène au sein des poumons. Les poumons peuvent avoir une apparence normale, ou être plus lents à se collaber, ou encore apparaître distendus. La distension gazeuse, lorsqu'elle est présente, se trouve principalement au niveau des lobes crâniens ou à la périphérie des lobes caudaux. La couleur, normalement rose pâle, des poumons peut apparaître plus pâle du fait de la distension gazeuse (BEECH 1991). On trouve souvent un exsudat dans la lumière des voies respiratoires. De la bronchiectasie est observée dans les cas très avancés.



Fig 5 : Bronchiectasie et obstruction par un exsudat muco-purulent chez un cheval souffrant de pousse.

Slocombe, R.F. Diagnosis of Equine Respiratory Disease: Postmortem Methods and Lesion Interpretation. In: Lekeux P. (Ed.), *Equine Respiratory Diseases*. Ithaca: International Veterinary Information Service (www.ivis.org), 2003; Document No. B0310.0403.(Accessed: 5 May 2011).

En rapport avec l'ancien nom de la maladie, il a été rapporté que certains chevaux atteints de pousse présentent de l'emphysème (la destruction de la paroi alvéolaire conduisant à un agrandissement de l'espace occupé par l'air), mais il est plus courant d'observer une distension alvéolaire suite au piégeage de l'air (GERBER 1973). De plus, l'emphysème subpleural occasionnellement observé chez les chevaux atteints de pousse doit être interprété avec précautions car il a aussi été observé chez des chevaux âgés ne présentant aucun trouble respiratoire (THURLBECK 1964). Certains chevaux très sévèrement atteints peuvent cependant présenter de l'emphysème, à la fois vésiculaire et interlobulaire (LAVOIE 2007).

L'hypertrophie ventriculaire du cœur droit, séquelle fréquemment rencontrée lors de maladie pulmonaire chronique chez d'autres espèces, n'est pas une découverte d'autopsie caractéristique de la pousse. Cependant, une augmentation du poids du ventricule droit chez les chevaux RAO a pu être observée (DIXON et al 1982).

2) HISTOPATHOLOGIE

Les changements histopathologiques observés en cas de pousse consistent généralement en une accumulation de mucus, de neutrophiles et de débris cellulaires au sein de la lumière des voies respiratoires (figure 6). Ces modifications sont compatibles avec un processus inflammatoire (KAUP 1990).

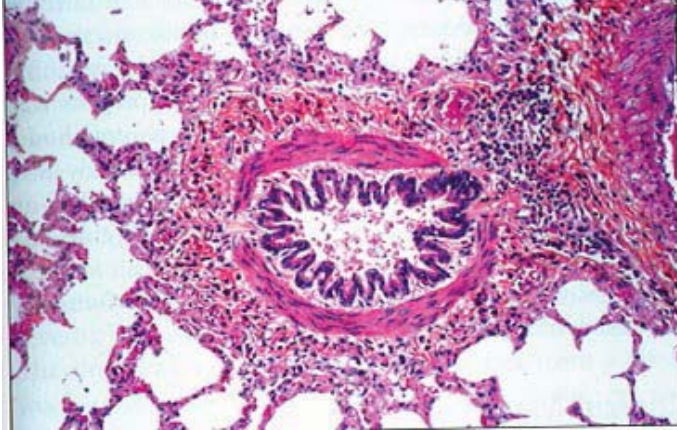


Fig 6 : Photographie microscopique d'une coupe transversale de bronchiole d'un cheval atteint de pousse.

Un infiltrat cellulaire péri-bronchiolaire et une hypertrophie musculaire lisse sont présents. On peut aussi observer la présence de mucus et de cellules inflammatoires dans la lumière.

Les voies respiratoires distales représentent le site principal de ces lésions microscopiques, parmi lesquelles on retrouve : une inflammation de la paroi des VRP, une métaplasie et une desquamation épithéliale, une hypertrophie du muscle lisse et une fibrose alvéolaire et péribronchiolaire. Cette inflammation de la paroi des voies respiratoires résulte principalement de la bronchiolite à infiltration lymphocytaire et plasmocytaire des régions bronchiolaires et péribronchiolaires.

Une hyperplasie et métaplasie des cellules caliciformes (cellule à mucus) ainsi qu'une fibrose de la sous-muqueuse des bronchioles et des alvéoles sont aussi fréquemment observées (**figure 7**). Des agrégats de lymphocytes formant de petits nodules et des follicules autour de la vascularisation des petites voies respiratoires ont également été décrits. La fibrose péribronchique et l'accumulation de mastocytes et d'éosinophiles dans la lumière des VRP sont occasionnellement observées et ne constituent pas une caractéristique de la pousse. Les voies respiratoires plus larges peuvent présenter une perte de cellules ciliées, et une inflammation péri-bronchique de gravité diverses peut être observée de façon très localisée. Toutes les voies respiratoires profondes, quelle que soit leur taille, présentent une augmentation de leur masse musculaire lisse, mais cette hypertrophie de la musculature est plus marquée dans les régions distales (HERSZBERG 2004).

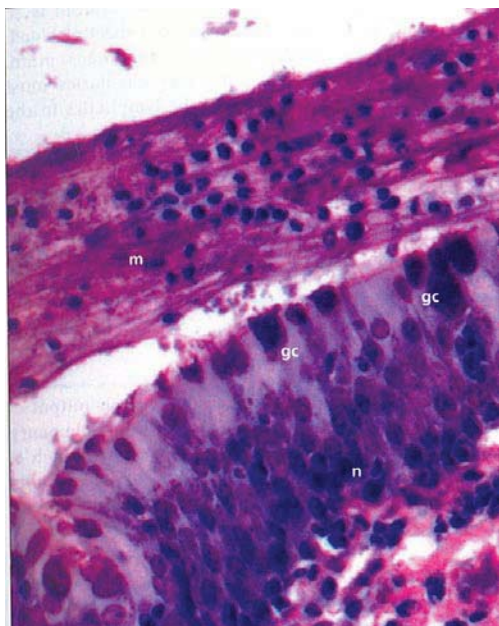


Fig 7 : Epithélium bronchique d'un cheval souffrant de pousse (coloration MGG)

On observe une épaisse couche de mucus (m) contenant de nombreux neutrophiles, les couches multiples de noyaux épithéliaux dans l'épithélium pseudo-stratifié (n), et les cellules caliciformes à mucus (gc) dispersée le long de l'épithélium cilié

A l'échelle alvéolaire, de la fibrose, une hyperplasie cellulaire épithéliale et une infiltration cellulaire à cellules mononucléées peuvent être observées dans les zones d'inflammation péri-bronchiolaire. Cependant, les modifications histologiques observées dans les alvéoles sont plutôt considérées comme le résultat de l'obstruction bronchiolaire et de l'extension de l'inflammation des bronchioles aux alvéoles adjacentes.

Dans les cas avancés et lorsqu'il y a bronchiectasie, les anneaux cartilagineux des bronches dilatées s'éloignent les uns des autres et les chondrocytes apparaissent désorganisés. Le nombre de fibres élastiques dans la lamina propria peut également être fortement réduit (LAVOIE 2004).

3) CORRELATIONS CLINICO-PATHOLOGIQUES

Dans la pousse, une bonne corrélation structure-fonction a été observée entre les lésions bronchiolaires d'autopsie et la sévérité clinique de la maladie (VIEL 1983, KAUP 1990). En revanche, étant donné que les modifications histologiques apparaissent de manière très focalisée et que leur distribution est hétérogène, une biopsie pulmonaire transthoracique peut ne pas être révélatrice de l'autopsie. Pourtant, dans une étude, les scores cliniques étaient bien liés aux résultats d'histologie montrant **une infiltration mastocytaire péribronchiolaire et une infiltration neutrophilique bronchiolaire** (NAYLOR et al 1992). Ce score histopathologique est présenté en **annexe**. La biopsie en tant qu'examen complémentaire sera présentée dans la 3^{ème} partie consacrée au diagnostic.

Au bilan, les caractéristiques physiopathologiques (bronchospasme, accumulation de mucus et remodelage) et anatomopathologiques (infiltration cellulaire inflammatoire bronchiolaire et péri-bronchiolaire) de la pousse sont très spécifiques de la maladie. Leur mise en évidence, en association avec le tableau clinique et l'anamnèse, constitue les bases du diagnostic que l'on va présenter maintenant.

III. Diagnostic

A. Diagnostic différentiel de la pousse

Le diagnostic différentiel de la pousse inclut la plupart des maladies respiratoires et quelques affections non respiratoires, toutes induisant toux, jetage et/ou difficulté respiratoire chez les chevaux adultes. Elles sont énumérées dans le **tableau 3** avec leurs similitudes et différences. La liste ne se veut pas exhaustive mais compile les diagnostics différentiels les plus fréquents.

| Tableau 3 : Diagnostic différentiel de la pousse (d'après Lavoie 2007) | | |
|---|---|---|
| | Similitudes avec la pousse | Différences |
| Affections des voies respiratoires profondes | | |
| Maladie pulmonaire obstructive associée au pâturage d'été (SPAOPD) | <ul style="list-style-type: none"> - Signes cliniques (toux, jetage, dyspnée, intolérance à l'effort) - Auscultation respiratoire anormale - Cytologie du LBA (neutrophilie) | <ul style="list-style-type: none"> - Conditions d'apparition (été, chevaux gardés au pré) |
| Maladie inflammatoire des petites voies respiratoires (IAD) | <ul style="list-style-type: none"> - Toux, jetage et intolérance à l'effort - Auscultation respiratoire anormale - Inflammation respiratoire (LBA) | <ul style="list-style-type: none"> - Absence de détresse respiratoire au repos - Age (jeunes chevaux) |
| Bronchopneumonie bactérienne (ou virale, rare) | <ul style="list-style-type: none"> - Toux et jetage - Perte d'appétit, perte de poids, abattement... (cas de pousse très marquée) - Auscultation respiratoire anormale | <ul style="list-style-type: none"> - Signes cliniques indiquant une infection (fièvre,...) - Modifications hématologiques - Modifications radiologiques |
| Bronchopneumonie vermineuse : infestation à Dictyocaulus arnfieldi | <ul style="list-style-type: none"> - Toux et jetage | <ul style="list-style-type: none"> - Anamnèse (contact avec des ânes ou des mules) - Eosinophilie (LBA et/ou LTT) - Disparition des signes cliniques après traitement anti-parasitaire |
| Pneumonie fongique | <ul style="list-style-type: none"> - Toux et jetage | <ul style="list-style-type: none"> - Maladie opportuniste affectant les animaux débilisés |
| Néoplasie thoracique | <ul style="list-style-type: none"> - Toux et jetage - Auscultation respiratoire anormale - Abattement, perte d'état | <ul style="list-style-type: none"> - Résultats radiographiques, échographiques, cytologiques et hématologiques |
| Collapsus ou sténose trachéale (rare) | <ul style="list-style-type: none"> - Toux et dyspnée | <ul style="list-style-type: none"> - Irréversibilité des signes cliniques - Diagnostic à l'endoscopie |
| Affections des voies respiratoires supérieures (n'entraînent généralement pas de modifications de l'auscultation respiratoire) | | |
| Infections virales (grippe, rhinopneumonie) | <ul style="list-style-type: none"> - Toux et jetage | <ul style="list-style-type: none"> - Maladies d'apparition aiguë et de courte durée (5 à 7 jours) - Présence de fièvre (intense) - Contagiosité |
| Sinusite | <ul style="list-style-type: none"> - Jetage | <ul style="list-style-type: none"> - Pas de toux |
| Empyème des poches gutturales | <ul style="list-style-type: none"> - Jetage | <ul style="list-style-type: none"> - Pas de toux |
| Pharyngite | <ul style="list-style-type: none"> - Toux | <ul style="list-style-type: none"> - Rare chez l'adulte |
| Gourme à <i>Streptococcus equi</i> | <ul style="list-style-type: none"> - Toux et jetage | <ul style="list-style-type: none"> - Contagiosité - Adénomégalie |
| Obstruction des VRS (hémiplegie laryngée, DDVP, ...) | <ul style="list-style-type: none"> - Dyspnée (mais plutôt inspiratoire) | <ul style="list-style-type: none"> - Anamnèse - Diagnostic par endoscopie |
| Affections d'origine non respiratoire | | |
| Insuffisance cardiaque gauche congestive | <ul style="list-style-type: none"> - Toux, dyspnée (liés à l'œdème pulmonaire) | <ul style="list-style-type: none"> - Tachycardie et souffle cardiaque - Radiographie – échocardiographie |
| Hyperventilation (anémie, endotoxémie, douleur, hyperthermie, acidose) | <ul style="list-style-type: none"> - Détresse respiratoire | <ul style="list-style-type: none"> - Aucun autre signe clinique - Hyperoxémie artérielle |

Les signes cliniques peuvent être discrets, notamment en phase de rémission où le motif de consultation peut être une simple baisse de performances, ce qui rend la pousse parfois délicate à diagnostiquer. Le diagnostic de certitude n'est donc possible que par la mise en œuvre de divers examens complémentaires permettant la détection de l'inflammation respiratoire et l'évaluation de la fonction pulmonaire.

B. Examens complémentaires

Certains examens complémentaires, comme le lavage broncho-alvéolaire, font partie intégrante du diagnostic de la pousse. D'autres sont présentés ici de façon plus anecdotique. Quoiqu'il en soit, il s'agit toujours de les intégrer à l'anamnèse et au tableau clinique. Ils permettent également d'exclure d'autres causes d'inflammation respiratoire, notamment les causes infectieuses (pneumonie).

1) CYTOLOGIE PULMONAIRE SUR LBA

La cytologie des sécrétions du tractus respiratoire est considérée comme un des examens complémentaires les plus utiles pour le diagnostic de la pousse, elle est donc utilisée couramment (DIXON et al 1995b).

a. Technique

La méthode de choix permettant de récupérer les sécrétions qui recouvrent les voies respiratoires profondes périphériques et les alvéoles consiste en un **lavage broncho-alvéolaire (LBA)** : sous légère sédation, les petites voies respiratoires ainsi que les alvéoles d'un segment pulmonaire sont lavées avec une quantité définie de solution saline isotonique (250 à 500 ml). Cette technique peut être réalisée à l'aveugle avec une sonde spécialement adaptée ou à l'aide d'un endoscope. L'échantillon obtenu provient d'un segment focal du poumon. Les techniques de prélèvement, de conservation et de transport des échantillons ont été décrites à l'usage des vétérinaires praticiens par le laboratoire Frank Duncombe, principal centre d'analyse biologique équin en France (FORTIER et al 2004), puis dans une revue plus récente (HOFFMAN 2008), et encore plus récemment (CHRISTMANN et al 2011).

En raison du caractère diffus de la maladie, il existe une bonne corrélation entre les résultats cytologiques de LBA issus de différentes zones des poumons et la RAO (McGORUM et al 1993).

b. Interprétation

Avant l'envoi des prélèvements et l'interprétation des résultats de cytologie, il convient d'évaluer l'aspect macroscopique du liquide obtenu, notamment son volume (> 50 % du liquide doit en général être récupéré). La visualisation de mousse blanchâtre (liée à la présence de surfactant) à la surface du liquide est un élément supplémentaire confirmant un lavage de la région alvéolaire. La récupération de liquide est parfois plus difficile chez les chevaux atteints d'obstruction récurrente des voies respiratoires et chez les individus âgés.

Les macrophages (60%) et les lymphocytes (35%) sont les cellules prédominantes retrouvées dans le LBA de chevaux sains. Les autres types de cellules (neutrophiles, éosinophiles, mastocytes, cellules épithéliales) sont normalement présents en quantité négligeable. Durant les phases cliniques de pousse, la cytologie du LBA se caractérise par une augmentation significative de la population de **neutrophiles**, ainsi que d'une augmentation moindre des mastocytes et éosinophiles. Ces valeurs retournent à la normale lorsque le cheval est en phase de rémission. La morphologie des cellules observées ainsi que les éléments non cellulaires doivent être décrits lors de l'analyse cytologique du LBA (ROBINSON 2001).

DIXON et collaborateurs ont réalisé une étude, de 1990 à 1993, sur 300 chevaux adultes. Parmi ces chevaux, 30 chevaux étaient normaux et 270 étaient affectés par une maladie pulmonaire. Parmi ces 270 chevaux, 148 chevaux étaient atteints de pousse. Des comptages différentiels cellulaires ont été effectués sur les LBA prélevés à partir du groupe des chevaux normaux et celui des chevaux atteints de pousse (DIXON et al 1995 b).

| Tabl 4 : Comptage différentiel cellulaire du LBA de chevaux normaux et atteints de pousse (d'après DIXON et al 1995b) | | |
|--|-----------------|-------------------|
| | Chevaux normaux | Chevaux RAO |
| Macrophages (%) | 36 – 84 % | 1 – 72 % |
| Lymphocytes (%) | 6 – 52 % | < 60 % |
| Neutrophiles (%) | < 5 % | 5,5 – 98 % |
| Mastocytes (%) | 0,7 – 13 % | 0,5 - 27 % |
| Eosinophiles (%) | < 0,3 % | < 17 % |
| Cellules épithéliales (%) | < 2,7 % | < 29 % |

c. Éléments diagnostiques

- **Neutrophiles**

La pousse est caractérisée par une **neutrophilie du LBA** (figure 8), dont le degré n'est que peu corrélé à la sévérité des signes cliniques (ROBINSON 2001). En recherche, il est nécessaire que les neutrophiles soient supérieurs à **25%** pour considérer qu'un cheval est atteint de pousse (ROBINSON, 2001). Dans la pratique, un comptage supérieur à **10%, voire 5%**, est considéré comme un diagnostic de certitude, s'il y a présence de signes cliniques compatibles (PICANDET, 2003).

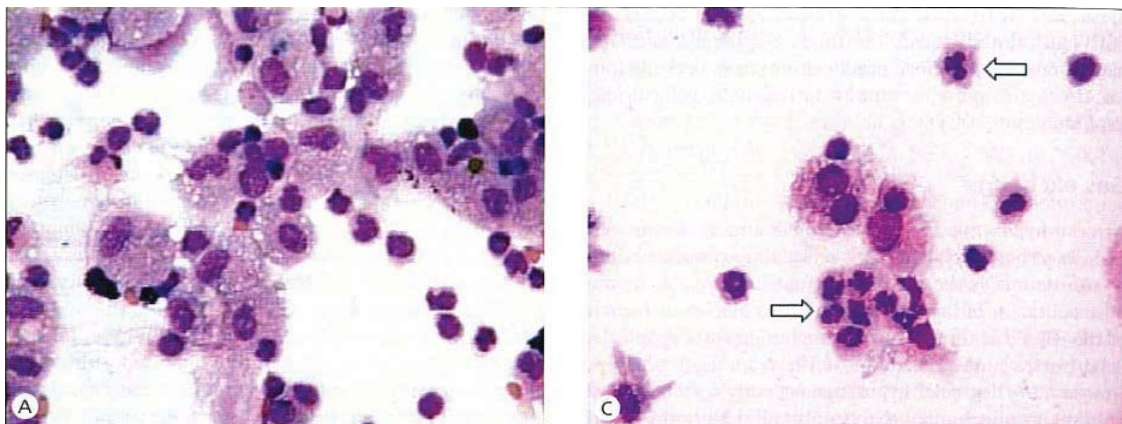


Fig 8 : Cytologie sur LBA d'un cheval témoin (A) et d'un cheval atteint de RAO (C). Alors que les lymphocytes et les macrophages dominent dans le cas du contrôle, la cytologie du cheval souffrant de pousse présente de nombreux neutrophiles (flèches blanches). (LAVOIE 2007)

La neutrophilie du LBA est également bien corrélée aux tests de provocation. Ainsi, la cytologie du LBA obtenu sur un cheval atteint de pousse, après son exposition à du foin poussiéreux, montre une augmentation du nombre de neutrophiles comparée à celle du LBA prélevé lorsque le cheval était en rémission clinique au pâturage (LEGUILLETTE, 2003).

- **Autres éléments**

En plus de la neutrophilie pulmonaire, d'autres modifications du LBA sont observables en cas de pousse : une grande quantité de **mucus** accumulé (aspect macroscopique du liquide), la présence de **cellules épithéliales** exfoliées en quantité augmentée, des éléments fongiques indicateurs d'une mauvaise clairance muco-ciliaire ou d'une exposition élevée aux poussières organiques, ou encore des **spiroles de Curshmann**. Il s'agit de mucus densifié modelé sur les bronchioles (figure 9), signe d'obstruction chronique par accumulation de mucus (LAVOIE 2007).

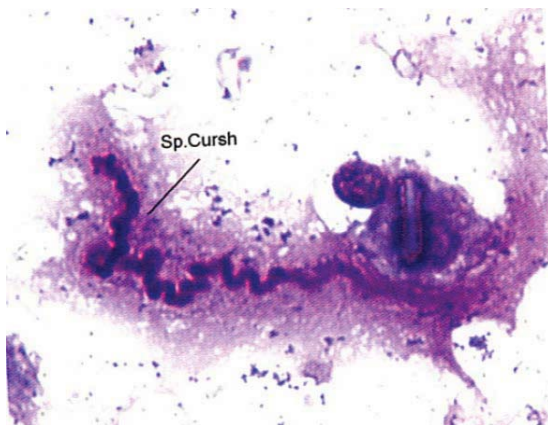


Fig 9 : Examen cytologique d'un liquide de LBA (coloration MGG ; grossissement x 1000). La présence de nombreuses traces de **mucus** et d'une **spirale de Curshmann** témoigne souvent de la chronicité de la maladie (FORTIER et al 2004 ; cliché LDFD 14)

La cytologie du liquide obtenu par **lavage trachéal** démontre le plus souvent la présence d'un pourcentage élevé de neutrophiles non dégénérés, accompagnée de mucus avec des spirales de Curschmann. Mais il existe une grande variation dans les résultats obtenus, que ce soit chez des chevaux normaux ou des chevaux atteints de souffle, et il y a une faible corrélation avec les résultats de lavage broncho-alvéolaire (DERKSEN et al 1989). C'est pourquoi le LBA est préféré au lavage trachéal pour le diagnostic par cytologie de la pousse (ROBINSON 2001).

Cette méthode de cytologie sur liquide de LBA, très sensible à la détection d'inflammation pulmonaire, constitue actuellement le « gold standard » dans le diagnostic de la pousse en pratique courante. Elle est aussi largement utilisée dans le cadre de la recherche pour évaluer la sensibilité d'autres examens, pour étudier les effets de facteurs étiologiques potentiels, ou encore pour tester certains médicaments.

Une étude comparant différentes méthodes diagnostiques de la pousse montre que l'évaluation du taux de neutrophiles dans la cytologie du LBA présente le plus de sensibilité, loin devant la détermination de scores cliniques et les tests de fonction pulmonaire présentés dans le chapitre suivant. Elle est cependant moins spécifique de la pousse puisqu'elle détecte toute inflammation des VRP (COUETIL 2001).

2) BACTERIOLOGIE PULMONAIRE SUR LTT

Il n'est pas rare d'obtenir une culture positive en bactériologie sur les échantillons de lavage transtrachéal des chevaux atteints de pousse, même en l'absence de signes cliniques d'infection (fièvre, anorexie, ...). Ceci n'est souvent pas corrélé à une infection active de l'arbre respiratoire, mais à une contamination trachéale due à l'inefficacité du système de clairance muco-ciliaire. Il ne s'agit donc pas d'un examen complémentaire pertinent pour le diagnostic de la pousse. (LAVOIE 2007)

3) HEMATOLOGIE ET BIOCHIMIE

Les valeurs d'hématologie (hémogramme, leucogramme, fibrinogène) chez les chevaux atteints de pousse ne démontrent pas d'anomalies, ce qui permet d'exclure les causes infectieuses. Dans les cas d'atteinte à très long terme, une polycythémie peut être observée, en réponse à un état d'hypoxémie chronique (GERBER 1973).

Ces analyses peuvent cependant s'avérer utiles chez les chevaux sévèrement atteints, présentant de la fièvre ou ne répondant pas au traitement, afin d'aider au dépistage d'infections bactériennes secondaires (LAVOIE, 2007).

4) ENDOSCOPIE DES VOIES RESPIRATOIRES PROFONDES

L'endoscopie des voies respiratoires supérieures puis profondes (jusqu'à la bifurcation trachéo-bronchique) constitue un **examen de routine dans l'évaluation des problèmes respiratoires chez le cheval**.

En cas de pousse, l'endoscopie révèle une accumulation de mucus dans la trachée ainsi qu'un épaissement de la muqueuse au niveau de la bifurcation trachéo-bronchique (carène) et une hyperhémie de la muqueuse bronchique et parfois trachéale (MAIR 1996). Malheureusement, ces changements ne sont pas spécifiques et ne permettent pas de poser un diagnostic de certitude.

En cas de toux, un collapsus dynamique des voies respiratoires profondes intra-thoraciques peut se produire. La présence de parois bronchiques distendues et irrégulières signe une bronchiectasie, séquelle sévère des cas de pousse avancée (LAVOIE 2004).

5) IMAGERIE

Les examens d'imagerie sont rarement réalisés en pratique dans le diagnostic de la pousse du fait de la meilleure sensibilité/spécificité d'autres examens qui sont, en outre, plus faciles à mettre en œuvre sur le terrain (ex : LBA). Cependant, l'imagerie peut être utile pour exclure les causes infectieuses, tumorales ou autres (ex : fibrose multi-nodulaire pulmonaire) pouvant causer une pneumonie interstitielle.

a. Radiographie pulmonaire

Les **radiographies pulmonaires** des chevaux atteints de pousse sont le plus souvent normales mais peuvent parfois présenter une densification de type broncho-interstitielle. Des signes d'hyperinflation pulmonaire (aplatissement voire concavité de la silhouette diaphragmatique), de bulles emphysemateuses (zones radiotransparentes localisées) ou de bronchiectasie (images de bronches distendues) peuvent parfois apparaître à la radiographie dans les cas de pousse avancés (LAVOIE, 2007).

b. Autres techniques d'imagerie

L'échographie thoracique fournit en général peu d'informations dans le diagnostic de la pousse. Elle permet cependant de confirmer l'expansion de l'aire pulmonaire, et parfois de petites zones hypoéchogènes d'irrégularités à la surface du poumon peuvent être détectées mais l'inflammation en elle-même n'est pas visualisable (BAKOS et al 2003).

La **scintigraphie pulmonaire** quant à elle semble un bon outil d'imagerie du poumon, permettant de visualiser la ventilation alvéolaire. Les chevaux atteints de pousse présentent une distribution inégale de cette ventilation se traduisant par une répartition hétérogène du technetium. Cette technique présente une bonne sensibilité et permet la détection des cas de pousse même en phase de rémission clinique (VOTION et al 1999).

6) TESTS IMMUNOLOGIQUES

En raison du caractère allergique supposé de la maladie, des tests immunologiques ont été étudiés afin de mettre en évidence la présence d'antigènes responsables de la pousse et leur intérêt potentiel en termes de diagnostic (étiologique).

Ces tests se fondent sur la dégranulation des basophiles ou des mastocytes, sur la détection d'IgE spécifiques à un allergène, et sur des intradermo-réactions. Les tests de

dégranulation des basophiles et la détection d'IgE permettent seulement de démontrer la présence de réactions d'hypersensibilité de type I (immédiate), alors que les tests intradermiques peuvent être lus jusqu'à 48h, ce qui permet aussi de détecter des réactions de type retardé (III) ou tardif (IV). Les intradermo-réactions ayant en outre été utilisées sur le terrain par des praticiens, elles seront présentées plus en détail.

a. Tests intradermiques

Ils évaluent la fixation de l'IgE spécifique pour un allergène à la surface des mastocytes cutanés, reflétant la réaction de ces allergènes avec les mastocytes pulmonaires.

Des injections intradermiques avec un allergène préalablement dilué à une concentration standard, un contrôle positif (histamine) et un contrôle négatif (NaCl) sont réalisées à distance égale sur l'épaule de l'animal. Les sites d'injections sont ensuite évalués à 30 minutes, 1 heure, 4 heures et 48 heures, par mesure de leurs diamètres transversal et longitudinal ainsi que par évaluation subjective de leur épaisseur. Chez l'homme, les tests intradermiques permettent de mettre en évidence les allergènes les plus communément impliqués dans le phénomène allergique et donnent une indication sur l'hypersensibilité individuelle de chaque patient face aux divers allergènes testés. Cependant, la signification de ces tests pour le diagnostic d'allergie chez le cheval, et de la pousse en particulier, reste controversée (JOSE-CUNILLERA et al 2001 ; TAHON et al 2004).

Les chevaux normaux ont une réaction positive à de nombreux allergènes, et il y a peu de corrélation entre les tests intradermiques et les tests d'inhalation d'antigènes chez les chevaux atteints de pousse, ce qui rend l'interprétation des résultats très difficile. D'autres études ont obtenu des réactions largement positives, quel que soit l'antigène, chez les chevaux RAO (WONG et al 2005). Ainsi, pour le moment, ces tests ne montrent pas d'intérêt diagnostique pour la pousse (LAVOIE 2007).

b. Dosages d'IgE sériques

Des kits de dosage des IgE sériques sont disponibles commercialement. Cependant, ils mesurent la quantité d'IgE totale dans le sérum, et non l'IgE spécifique d'un antigène. De plus, leurs résultats ont été comparés avec ceux de tests intradermiques, et démontrent leur faible sensibilité, voire faible spécificité (LORCH et al 2001). Cependant, il a été démontré

que les chevaux atteints de pousse ont des titres d'IgE et d'IgG envers la moisissure *Aspergillus fumigatus* plus élevés dans leur LBA que les animaux contrôle, mais que les titres sériques d'Ig ne différaient pas entre les deux groupes (SCHMALLENBACH et al 1998). Des études plus approfondies sont donc nécessaires pour évaluer l'intérêt diagnostique de ces résultats.

c. Test de dégranulation des basophiles

Ce test, réalisé *in vitro*, permet la détection des leucotriènes et de l'histamine libérés lors de la dégranulation des basophiles lorsque ces derniers se trouvent incubés avec divers allergènes. Ce test présente une très bonne spécificité et une bonne sensibilité pour le diagnostic de la dermatite estivale récidivante, mais leur étude pour le diagnostic *in vitro* de la pousse n'a pas fourni de résultats encourageants, suggérant que les réactions de type immédiat ne sont pas prépondérantes chez les chevaux atteints de RAO (TAHON et al 2004).

Au bilan, les réactions immunologiques sont pour l'instant peu utiles dans le diagnostic de la pousse. Seules les réactions intradermiques ont pu présenter des résultats positifs, mais ces résultats observées chez les chevaux souffrant ou non de pousse sont probablement le reflet du niveau d'exposition du cheval aux antigènes plutôt qu'une susceptibilité allergique.

Elles ne permettent pas de diagnostiquer les chevaux atteints de pousse, ni d'identifier la nature de l'agent provoquant l'inflammation (AINSWORTH 2010).

7) DETECTION DES MARQUEURS EXHALES DE L'INFLAMMATION

Cette méthode non-invasive consiste à détecter des marqueurs inflammatoires au niveau de l'air expiré des chevaux, ce qui confirmerait l'existence de maladies inflammatoires des voies respiratoires profondes.

Les marqueurs classiquement étudiés en humaine, et donc potentiellement chez le cheval, sont l'éthane, le monoxyde de carbone CO et le peroxyde d'hydrogène H₂O₂.

L'éthane exhalé est produit in vivo par l'oxydation des lipides occasionnée par le stress oxydatif et les radicaux libres, et sa mesure augmente en cas d'inflammation pulmonaire chez l'homme. Le stress oxydatif faisant partie du tableau physiopathologique de la pousse (ART et al 1999), il est intéressant d'évaluer l'exhalation de méthane chez le cheval RAO. Le monoxyde de carbone est un produit de dégradation de l'hème, induite par de nombreux agents (H₂O₂, stress oxydatif, hypoxie, ...). Son exhalation augmente chez les humains atteints d'asthme, son étude est donc pertinente dans le cadre de la pousse. Enfin, le peroxyde d'hydrogène serait produit par les neutrophiles pulmonaires activés et les éosinophiles, libérant H₂O₂ lors de la phagocytose. La neutrophilie pulmonaire étant caractéristique de la pousse, il a été envisagé de mesurer H₂O₂ exhalé comme un marqueur de cette inflammation. Une étude comparant ces marqueurs d'inflammation exhalés chez les chevaux souffrant de pousse entre les phases cliniques et phases de rémission a montré qu'un changement d'environnement (passage d'un environnement poussiéreux avec litière de paille à un environnement avec litière de copeaux dépoussiérés et foin enrubonné dans un milieu mieux aéré) était associé à une diminution des signes cliniques, mais aussi une diminution de l'éthane et du monoxyde de carbone exhalés, le peroxyde l'oxygène demeurant stable (WYSE et al 2005).

Ces résultats, bien que peu utiles pour le diagnostic de la pousse puisqu'ils ne permettent pas de diagnostiquer la nature de l'inflammation détectée (seulement permise par le LBA actuellement), sont cependant encourageants et peuvent être considérés comme un outil non invasif du suivi de l'inflammation après diagnostic et prise en charge de la pousse (WYSE et al 2005).

8) BIOPSIES PULMONAIRES ET BRONCHIQUES

Une très bonne corrélation entre les changements histologiques observés sur les biopsies pulmonaires et la sévérité des signes cliniques des chevaux atteints de pousse a été décrite (NAYLOR et al 1992). Un système de score lésionnel a été établi dans cette étude et utilisé pour juger de la sévérité des lésions histopathologiques (présenté en **annexe**). Les modifications les plus souvent observées et les mieux corrélées aux autres éléments diagnostiques étaient la métaplasie des cellules caliciformes bronchiolaires, l'accumulation d'exsudat dans la lumière des bronchioles, une infiltration lympho-plasmocytaire péri-bronchiolaire et l'accumulation de neutrophiles.

Toutefois, c'est une technique difficile à réaliser chez des chevaux en tachypnée voire en détresse respiratoire, et il existe des risques importants de saignements. Par ailleurs, comme les lésions sont assez localisées et distribuées de façon hétérogène dans le poumon, une biopsie pulmonaire peut ne pas être corrélée aux résultats d'autopsie. C'est pourquoi cette méthode n'est pas recommandée en routine. Cependant une technique de biopsie sous contrôle thoracoscopique utilisant le LigaSure ND a récemment été décrite (RELAVE et al 2010) et présentent des résultats encourageants (diminution des complications post-opératoires sous réserve de contrôle important d'un éventuel pneumothorax).

Les biopsies bronchiques sont plus faciles et plus sûres à réaliser par la voie endoscopique. Malheureusement, les résultats obtenus sont faiblement corrélés avec les résultats de biopsies pulmonaires (WATSON et al 1997).

La cytologie du LBA est considérée comme l'examen complémentaire de choix pour le diagnostic de la pousse, le comptage des neutrophiles permettant l'évaluation objective de l'inflammation. Autre composante importante de la pathologie de la pousse, l'obstruction respiratoire n'est, quant à elle, pas évaluée par ces techniques. Le meilleur moyen de s'en approcher est l'évaluation de la fonction pulmonaire par les tests présentés ci-dessous.

C. Evaluation de la fonction pulmonaire

Lors d'expression clinique de la pousse, plusieurs altérations de la fonction pulmonaire sont observés (ROBINSON et al 2001) : l'obstruction diffuse des voies aériennes conduit à une **augmentation de la résistance pulmonaire** en raison de la résistance des tissus et des flux d'air, ainsi qu'à une **augmentation de l'élastance dynamique** (ou **diminution de la compliance dynamique**), ce qui reflète l'obstruction périphérique des VRP, le remodelage du parenchyme pulmonaire, et une distribution inégale de la ventilation. Pour maintenir une ventilation correcte, le cheval doit fournir un effort musculaire plus important contre la paroi thoracique pour étendre et comprimer ses poumons, ce qui aboutit à une **augmentation de la variation de pression pleurale** à chaque respiration. En outre, alors que le volume tidal demeure en général stable ou n'est que légèrement diminué, l'augmentation de la ventilation se fait par une **élévation de la fréquence respiratoire** et un changement de **stratégie respiratoire** : le maximum d'air sera déplacé en fin d'inhalation et en début d'expiration, quand les voies aériennes sont au plus large, d'où l'augmentation des flux aux pics d'inspiration et d'expiration. Dans les cas sévères, la contraction rapide des muscles thoraciques en début d'expiration est suivie d'une contraction prolongée des muscles abdominaux en fin d'expiration, à l'origine de **l'effort d'expiration typiquement biphasique observé dans la RAO**.

Ces perturbations de la fonction pulmonaires sont explorables par **différents tests de fonction respiratoire**, plus ou moins disponibles en pratique. L'évaluation la plus simple de la fonction pulmonaire est corrélée à la capacité du poumon à oxygéner le sang, c'est la mesure des gaz sanguins artériels. Cependant on verra aussi d'autres méthodes d'évaluation des échanges gazeux, suivis des tests de mécanique pulmonaire, de l'évaluation de l'hyperréactivité bronchique, et enfin des scores cliniques.

1) ECHANGES GAZEUX

a. Gaz sanguins artériels

Les gaz sanguins artériels sont couramment utilisés pour juger de l'efficacité des échanges gazeux du poumon et apportent des informations relatives à trois processus physiologiques : la ventilation alvéolaire, l'oxygénation sanguine et le statut acido-basique.

L'**hypoxémie artérielle**, définie par une valeur de pression partielle en oxygène (P_{aO_2} : 90 – 100 mmHg), est un élément caractéristique des phases d'exacerbation clinique de pousse, reflétant la distribution inégale de la ventilation alvéolaire en conséquence de l'obstruction diffuse mais variable des voies respiratoires profondes. La diminution de la ventilation alvéolaire conduit à une inadéquation ventilation/perfusion, avec un ratio $V/Q < 1$.

L'analyse des gaz sanguins artériels permet donc l'évaluation du degré de dysfonctionnement respiratoire dans les cas sévères de pousse, ainsi que leur suivi, mais est **peu sensible** en cas d'expression clinique discrète à modérée. En effet, une étude rapporte que seuls 72% des chevaux atteints de pousse présente une $P_{aO_2} < 85$ mmHg, la pression artérielle en CO_2 ainsi que le pH restant quant à eux le plus souvent inchangés. Les cas sévèrement atteints de cette étude ont vu parfois leur pression artérielle en oxygène atteindre des valeurs aussi basses que 53 mmHg, alors accompagnée d'une hypercapnie (jusqu'à $P_{aCO_2} = 61.4$ mmHg) (DIXON et al 1995c).

L'hypoxémie, bien qu'étant un indicateur très sensible de la capacité du poumon à oxygéner le sang, montre donc une sensibilité moyenne à bonne pour le diagnostic de la pousse.

L'**hypercapnie** ($P_{aCO_2} > 46$ mmHg) apparaît comme un signe **tardif** de l'obstruction respiratoire, pour plusieurs raisons. Le dioxyde de carbone étant le principal déterminant de la ventilation, son élévation provoque l'augmentation automatique de la ventilation alvéolaire qui peut suffire à la réguler. De plus, le CO_2 est un gaz très soluble, qui diffuse donc particulièrement bien au travers de la membrane alvéolo-capillaire. Cependant, dans les cas avancés de pousse, l'obstruction empêche la ventilation alvéolaire malgré l'augmentation de fréquence respiratoire et une hypercapnie peut être observée.

L'**acidémie** artérielle est rare en raison de la mise en place d'alcalose métabolique compensatoire (PICANDET 2003).

Une autre mesure, celle du **gradient alvéolo-capillaire en oxygène** ($P_{(A-a)O_2}$), différence entre la pression alvéolaire en oxygène P_{AO_2} et la tension en oxygène dans le sang artériel P_{aO_2} , est parfois considérée comme **plus discriminante pour le diagnostic de la pousse**. En effet, chez les chevaux sains, elle est inférieure à 7 mmHg alors que chez les chevaux sévèrement atteints, on constate une persistance de l'augmentation de ce gradient après l'exercice (ROBINSON 2001). Elle caractérise un déséquilibre significatif entre ventilation et perfusion, alors qu'elle est inchangée en cas de simple hypoventilation.

b. Clairance alvéolaire mesurée par scintigraphie

Il s'agit d'une technique très sensible pour quantifier l'inadéquation ventilation/perfusion ayant lieu dans l'obstruction récurrente des voies respiratoires. En effet la clairance alvéolaire du technetium est réduite chez les chevaux atteints de pousse en phase clinique, normale chez les chevaux en phase de rémission mis au pré, et intermédiaire chez les chevaux en phase de rémission mais maintenus à l'intérieur dans un environnement où la poussière est contrôlée (VOTION et al 1999).

Ces résultats montrent l'intérêt de cet examen, en particulier pour l'étude des phases subcliniques dans le suivi de la gestion médicale et environnementale des cas diagnostiqués (VOTION 2001).

c. Lavages alvéolaires à l'azote

Décrite par WILLOUGHBY et MCDONNEL en 1979, il s'agit de la technique de référence pour évaluer la distribution de la ventilation. Elle est bien corrélée à l'obstruction respiratoire et à la sévérité des modifications histopathologiques pulmonaires en cas de pousse et montre une bonne sensibilité pour la détection de l'obstruction des VRP (GALLIVAN et al 1990). Cependant l'absence de cette technique dans la littérature récente concernant la RAO suggère qu'elle n'est pas utilisée en pratique dans le diagnostic de cette maladie.

2) MECANIQUES RESPIRATOIRES

Les tests de fonction pulmonaire permettent l'évaluation objective du degré d'obstruction des voies respiratoires. Cependant, ces techniques ne sont **pas spécifiques de la pousse** ; elles mettent en évidence un **dysfonctionnement pulmonaire** et quantifient la sévérité et la stabilité/réversibilité de l'obstruction respiratoire, qu'il faudra associer à l'anamnèse, aux signes cliniques, et à d'autres examens complémentaires, afin de poser le diagnostic de pousse ou plutôt d'obtenir un tableau clinique le plus complet possible. Elles sont plus particulièrement utiles en recherche pour les essais cliniques mais restent peu utilisées en pratique équine, du fait de l'équipement hautement spécialisé qu'elles requièrent et de leur relativement faible sensibilité (MARLIN et DEATON, 2007).

Cependant, leur place en tant qu'outil émergeant essentiel aux centres de référés ou de recherche et leur intérêt particulier dans le cadre de l'exploration de la RAO (qui constitue pour l'instant leur principale indication) justifient pleinement leur présentation ici.

Les indications de ce type d'examens complémentaires sont très intéressantes dans le cadre de l'**exploration de phénomènes respiratoires inflammatoires**. Par exemple, en phase précoce d'inflammation des VRP, certains chevaux athlètes peuvent présenter une baisse de performance sans signes respiratoires évidents et les seules modifications observées seront mises en évidence par ces tests, ce qui permet une prise en charge précoce. Par ailleurs, chez des chevaux présentant des signes respiratoires comme de la toux chronique ou intermittente, une accumulation de mucus, une fréquence respiratoire exagérément augmentée à l'effort ou un temps de récupération prolongé, ils permettent de mettre en évidence la nature fonctionnelle de l'anomalie respiratoire cliniquement observée, notamment son caractère obstructif ou non (diagnostic différentiel entre RAO et fibrose pulmonaire par exemple). Dans les cas de pousse avérée, ils possèdent des rôles supplémentaires : quantifier la sévérité de la maladie, évaluer les effets des traitements et détecter les cas réfractaires, estimer la courbe respiratoire, persuader les clients de l'intérêt d'un changement d'environnement, ...

Plusieurs tests de fonction respiratoire (**TFR**) seront présentés dans ce chapitre, d'après les travaux d'HOFFMAN (2002). Il s'agit des méthodes les mieux adaptées à l'exploration de l'obstruction respiratoire dans le cadre de la recherche, mais aussi de la clinique, puisque la pléthysmographie peut maintenant s'employer sur le terrain. Ces tests incluent : (1) les mesures « classiques » d'évaluation des propriétés mécaniques des poumons avec pneumotachographe et mesure de pressions œsophagiennes, (2) l'oscillation forcée, (3) la pléthysmographie (4) l'expiration forcée. Enfin une technique intéressante bien que pour l'instant non développée en dehors de l'Université de Berne, la capnographie volumétrique, sera introduite. La bronchoprovocation (pour mettre en évidence une hyperréactivité bronchique) sera aussi revue. L'emphasis sera bien entendue portée sur l'application de ces tests dans le diagnostic précoce et le suivi d'obstruction respiratoire profonde.

Les TFR énumérés ci-dessus (sauf l'expiration forcée) mesurent la fonction de l'ensemble du système respiratoire, y compris les voies respiratoires supérieures. Par conséquent, ils peuvent être influencés par une affection de ces dernières, le positionnement de la tête et de l'encolure, ou l'administration de substances qui agissent sur le tonus musculaire des voies aériennes (exemple : sédation).

Il existe de nombreux autres tests qui ont été appliqués au cheval dans le cadre de la recherche ou de la clinique. Ils ont été répertoriés par HOFFMAN (2002) et présentent moins d'intérêt pratique (bien qu'ils aient fourni d'importantes informations concernant les échanges gazeux et les fonctions mécaniques respiratoires des équidés).

a. Mécanique pulmonaire dynamique

Il s'agit de méthodes d'évaluation objective de la fonction respiratoire du cheval par des études de pression et de débit de fluide (HOFFMAN 2002). En effet, les chevaux ont tendance à maintenir un volume tidal constant même en cas de maladie pulmonaire sévère, cependant ils y parviennent au prix d'efforts respiratoires plus importants. C'est pour cela qu'il est important de mettre en relation la ventilation obtenue et l'effort nécessaire à cette ventilation, qui se traduit par des variations de pression pleurale.

La **ventilation** est évaluée comme suit : en positionnant un **pneumotachographe** associé à un transducteur de pression devant le nez du cheval (via un masque), on peut mesurer les débits d'air inspiré et expiré à tout moment du cycle respiratoire. L'intégration des données par ordinateur permet ensuite d'obtenir le volume tidal, le volume minute, la fréquence respiratoire, les temps d'inspiration et d'expiration, les flux aux pics d'inspiration et d'expiration, ainsi que des courbes débit/volume. Ces dernières présentent une **forme concave caractéristique chez les chevaux atteints de pousse**, associée à une augmentation de la fréquence respiratoire et du volume-minute (PETSCHKE et al 1994).

Cependant, d'après le consensus actuel, les mesures de ventilation chez le cheval au repos sont assez peu sensibles à la détection de dysfonctionnement pulmonaire. Une meilleure sensibilité peut être obtenue en combinant ces résultats à une analyse simultanée du dioxyde de carbone expiré (la capnographie volumétrique, décrite plus loin), ou plus fréquemment aux mesures de pression intra-pleurale, résistance pulmonaire et compliance dynamique évaluées grâce à la **pression œsophagienne**.

En cathétérisant un ballon relié à un transducteur de pression dans la portion intra-thoracique de l'œsophage du cheval, on peut mesurer les variations de pression œsophagienne lors des mouvements respiratoires (la pression œsophagienne dans le médiastin constituant une mesure moins invasive et une bonne approximation de la pression intra-pleurale chez le

cheval). La variation maximale de pression intra-pleurale entre l'inspiration et l'expiration ($\Delta P_{pl_{max}}$) est un indicateur de la force que le thorax doit fournir pour créer un mouvement d'air. Elle est liée aux autres paramètres respiratoires (volume tidal, compliance dynamique, résistance pulmonaire et débit) par la relation suivante : $\Delta P_{pl_{max}} = V_T / C_{dyn} + R_L \times \text{débit}$

Auparavant considérée comme une mesure du degré d'obstruction des voies respiratoires (quand $\Delta P_{pl_{max}} > 15$ cm d'eau), on l'envisage plutôt actuellement comme une mesure **non spécifique** mais procurant une bonne vue d'ensemble du statut fonctionnel du poumon. En effet, $\Delta P_{pl_{max}}$ augmente quand R_L augmente, mais R_L représente la résistance pulmonaire totale : comme le débit diminue dans les petites voies respiratoires et que le flux devient progressivement moins turbulent, R_L représente en grande partie le travail résistif dans les grandes voies aériennes. En conséquence, R_L est relativement insensible à l'obstruction du flux aérien dans les petites voies respiratoires et les chevaux atteints de pousse présenteront une R_L anormale uniquement lorsque le degré d'obstruction des voies aériennes est marqué et que les signes cliniques de la maladie, tels qu'une augmentation des efforts respiratoires au repos, sont déjà présents.

Toutefois, pour être plus sensible, on peut associer ce test à l'administration d'un **bronchodilatateur** rapide (ex : albutérol à $1\mu\text{g/kg}$) et observer les modifications de $\Delta P_{pl_{max}}$ provoquées : les chevaux en crise de pousse montrent une réduction de leur $\Delta P_{pl_{max}}$ de 30 à 50% dans les cinq minutes suivant l'administration du bronchodilatateur (COUETIL 2011).

L'intégration des différentes données de pression, débit et volume selon des modèles mathématiques précis permet de calculer les valeurs de résistance, d'élastance et d'inertance pulmonaires. Il est intéressant de remarquer que le volume, le débit et l'accélération sont des paramètres influencés par des caractéristiques du système respiratoire indépendantes.

Ce concept est essentiel à la compréhension de l'**équation de mouvement**, qui fournit un modèle de la fonction pulmonaire (HOFFMAN 2002).

Le volume de distension pulmonaire est en grande partie limité par les caractéristiques statico-élastiques du poumon et de la paroi thoracique (compliance = $1/\text{élastance}$). Le débit est limité par les forces de friction (viscosité) ; par conséquent, la pression instantanée requise pour générer un flux d'air constant est largement définie par la résistance. L'accélération du volume d'air mobilisé, telle qu'elle a lieu au début de chaque respiration d'un animal en cours d'exercice, est limitée par l'inertance du système respiratoire (par exemple la pression nécessaire à la mobilisation d'une colonne dans et hors d'un système ouvert).

Ces trois paramètres indépendants définissent l'équation de mouvement :

A chaque instant,

$$\begin{aligned} P_{pl} &= (EL \times V) + (RL \times V') + (I \times V'') \\ &= (EL \times V) + (RL \times V') + K \end{aligned}$$

| |
|--|
| Ppl : pression intra-pleurale (cm H2O) |
| EL : élastance pulmonaire (cm H2O/l) |
| V : volume d'air (l) |
| RL : résistance pulmonaire (cm H2O/l/s) |
| V' : Débit d'air = dV/t (l/s) |
| I : inertance pulmonaire (cm H2O/l/s ²) |
| V'' : accélération de l'air = dV'/t (l/s ²) |
| K : pression intra-pleurale en fin d'expiration (cm H2O) |

Cette équation permet de voir comment la pression intra-pleurale est affectée par 3 forces indépendantes qui, bien qu'en interaction continue, possèdent chacune une base mécanique différente : la base de la compliance (les forces élastiques) est différente de celle de la résistance (les forces de friction), elle-même différente de celle de l'inertance (mouvement d'une colonne d'air).

Chez les chevaux atteints de pousse, la présence de mucus et de bronchoconstriction augmente la résistance pulmonaire. Le remodelage tissulaire quant à lui augmente l'élastance (en augmentant la résistance du tissu pulmonaire à l'expansion par le volume d'air).

Par conséquent, pour un volume et un débit d'air circulant souvent maintenu autour des valeurs usuelles, les chevaux atteints de pousse présentent une variation de pression intra-pleurale ΔP_{plmax} augmentée, correspondant aux efforts respiratoires observés cliniquement

Au bilan, les modifications de mécanique pulmonaire dynamique observées chez les chevaux souffrant de **pousse en phase clinique** sont répertoriées dans le **tableau 3** (MARLIN et DEATON 2007 ; CORTES 2009) :

| Tabl 3 : Interprétation de différents tests de fonction pulmonaire chez le cheval et intérêts par rapport à la pousse | | | |
|---|---|---|----------------------------|
| Tests de fonction pulmonaire | Définition | Intérêt | Chevaux atteints de pousse |
| $\Delta P_{pl_{max}}$ (en cm H ₂ O) | $\Delta P_{pl_{max}} = V_T / C_{dyn} + R_L \times \text{débit}$ | Force fournie par le thorax pour créer un mouvement d'air | ↗ |
| R_L en cm H ₂ O/L/s | $RL = (P1-P2) / (F1-F2)$ P1 puis P2 = Pression pleurale en début puis fin d'inspiration F1 puis F2= Débit d'air nasal en début puis fin d'inspiration | Indicateur du degré d'obstruction | ↗ |
| C_{dyn} en 1/cm H ₂ O | $C_{dyn} = VT / (P1-P2)$ | Mesure l'élasticité pulmonaire | ↘ |
| E_L en cm H ₂ O/L | $EL = 1 / C_{dyn}$ | Indicateur de la résistance à l'expansion pulmonaire | ↗ |

Ces mesures semblent donc pertinentes pour l'évaluation des chevaux RAO en phase aiguë, ou lors d'essais cliniques. Cependant, ces paramètres chez les chevaux poussifs en phase de rémission clinique ne sont pas significativement différents des valeurs usuelles, exceptée pour la difficulté expiratoire (se traduisant par des flux au pic d'expiration augmentés) qui ne serait que partiellement réversible chez certains chevaux atteints de pousse, en particulier lorsque l'on utilise des méthodes plus sensibles comme celles présentées ensuite (LAVOIE 2007).

b. Oscillométrie (oscillation forcée)

La mécanique oscillatoire forcée (Forced Oscillatory Mechanics **FOM**) constitue un moyen prometteur d'exploration de la fonction pulmonaire : ces tests sont non invasifs et plus sensibles aux modifications pulmonaires que les mesures classiques de C_{dyn} et R_L .

Les débits et pressions sont mesurés au niveau des naseaux en réponse à des impulsions de flux d'air appliquées au système respiratoire selon une fréquence donnée, qui peut varier (pression oscillante). Cette technique se base sur l'analogie entre l'impédance électrique et l'impédance des flux d'air et a été initialement décrite par OTIS, puis appliquée aux mesures de fonction respiratoire par DUBOIS en 1956. Leur utilisation chez le cheval est récente (YOUNG et al 1994 ; VAN ERCK et al 2004) et encore peu sortie de la recherche.

Les mesures obtenues concernent la fréquence de résonance du système respiratoire et **l'impédance** respiratoire (**Zrs**), qui se compose de la résistance (**Rrs**) et de la réactance (**Xrs**). La résistance obtenue inclut tous les composants du système respiratoire contribuant à la friction (y compris le diamètre et l'architecture des VRP), et la réactance reflète la capacité élastique correspondant à l'énergie stockable par le poumon. Xrs possède une part négative liée à la capacitance (capacité à stocker de l'énergie) du poumon, et une part positive liée aux propriétés d'inertie de l'air dans les voies aériennes. On retrouve ici les trois éléments de l'équation de mouvement présentée précédemment : résistance, élastance, inertance. Chez les sujets sains, la part élastique de la réactance domine les forces d'inertie, par conséquent Xrs présente des valeurs négatives. **Chez les chevaux atteints de pousse, Rrs augmente et Xrs devient encore plus négative, signes d'obstruction et de résistance à l'expansion pulmonaire.**

La **fréquence** d'impulsion imposée constitue également un facteur important. Elle permet de localiser le dysfonctionnement pulmonaire, et d'évaluer l'homogénéité de l'obstruction : lorsque l'augmentation de la résistance dépend fortement de la fréquence d'impulsions appliquée, on suspecte une atteinte hétérogène des petites voies respiratoires. Lorsque la résistance est globalement augmentée à toutes les fréquences, on penche plus pour une obstruction des voies respiratoires plus larges (grosses bronches) ou une atteinte homogène des petites voies respiratoires.

Les chevaux atteints de pousse présentent à la fois une Rrs augmentée quelle que soit la fréquence (ligne de base augmentée $> 1.0 \text{ cm H}_2\text{O/L/sec}$) donc une **résistance respiratoire** globalement augmentée, mais aussi d'importantes variations dépendant de la fréquence, ce qui signe une **obstruction périphérique** (petites bronches et bronchioles) et **centrale** (grosses bronches).

c. Pléthysmographie corporelle

Il s'agit d'une méthode récemment développée permettant l'évaluation des différences d'amplitude ou de phase entre les débits d'air et les variations de volume thoraco-abdominal, en intégrant simultanément la mesure des flux au niveau des cavités nasales et les variations de surface corporelle (MARLIN et al 2002). Elle fournit par ailleurs des informations relatives à la courbe respiratoire, notamment à la synchronisation thoraco-abdominale et à l'efficacité des efforts respiratoires abdominaux en cas de pousse (HOFFMAN 2007).

Deux techniques ont ainsi été mises en oeuvre chez le cheval : la pléthysmographie d'impédance et la pléthysmographie d'inductance. La pléthysmographie d'impédance est fondée sur le fait que la variation de l'impédance électrique entre des électrodes placées sur les côtés opposés du thorax est proportionnelle aux changements du volume thoracique. Cette méthode n'a pas été utilisée cliniquement pour détecter une obstruction au flux d'air chez le cheval. La pléthysmographie d'inductance quantifie les mouvements externes du thorax par le placement de sangles élastiques autour du thorax et de l'abdomen. Les ceintures contiennent des bobines d'inductance qui génèrent un courant oscillatoire quand elles sont étirées. Le signal de sortie de chaque ceinture est proportionnel au changement de volume dans chaque compartiment. C'est cette dernière technique (inductance) qui a été décrite dans plusieurs études, notamment par HOFFMAN.

L'utilisation de bandes pléthysmographiques placées autour du thorax et de l'abdomen permet la mesure du volume thoraco-abdominal et de ses variations, tandis qu'un pneumotachographe évalue les débits d'air au niveau des nasaux. Ces mesures permettent ensuite de comparer les caractéristiques des flux d'air et la surface corporelle mise en jeu.

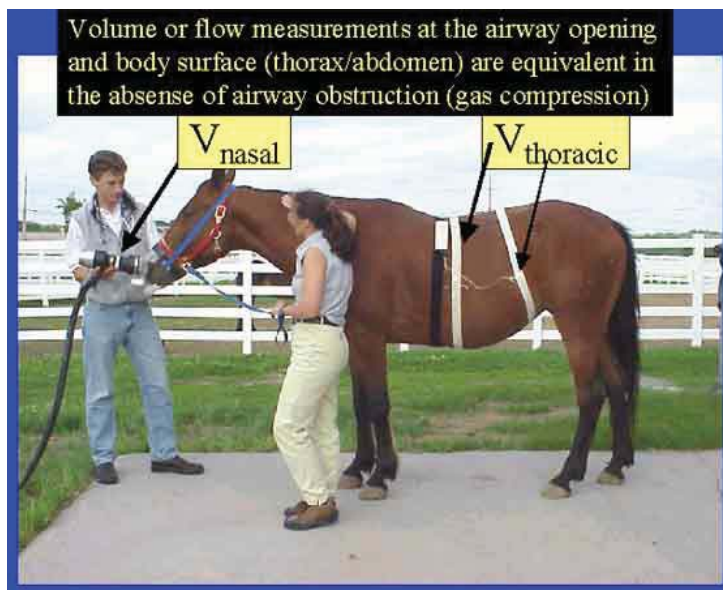


Fig 10: Photographie du dispositif de pléthysmographie d'inductance

Hoffman, A.M. Clinical Application of Pulmonary Function Testing in Horses. In: Lekeux P. (Ed.), *Equine Respiratory Diseases*. Ithaca: International Veterinary Information Service (www.ivis.org), 2002; Document No. B0304.0802. (Accessed: 6 May 2011).

L'obstruction des voies respiratoires cause une discordance entre ces deux mesures, ce qui a été à la base du diagnostic de la pousse par cette méthode (HOFFMAN et al 2001).

Ce système est non-invasif et portable, et constitue par conséquent un outil diagnostique potentiellement intéressant sur le terrain. Sa sensibilité est similaire à celle des tests classiques, et les variations de débits obtenues en cas d'obstruction semblent très bien corrélées aux valeurs de R_L , C_{dyn} et $\Delta P_{\text{pl}_{\text{max}}}$ chez les chevaux RAO (HOFFMAN 2001).

Cette méthode peut être associée à un test de provocation à l'histamine ou à un test bronchodilatateur pour améliorer sa sensibilité dans le diagnostic de pousse.

d. Expiration forcée

En médecine humaine, il s'agit du test de fonction respiratoire le plus utilisé et il se base sur une expiration forcée volontaire. Chez le cheval, le seul moyen d'obtenir cette expiration forcée est de connecter l'appareil respiratoire à une source de vide. Les premières mesures ont été obtenues sur cheval anesthésié par GILLEPSIE en 1974, puis plus récemment sur cheval sédaté par le biais d'une intubation naso-trachéale (COUETIL et al 2000).

L'expiration forcée obtenue est utilisée pour générer une courbe débit-volume, à partir de laquelle sont calculés différents paramètres relatifs au flux expiratoire. Contrairement aux autres TFR présentés ci-dessus, cette technique présente l'avantage de déterminer précisément et spécifiquement le degré d'obstruction des VRP sans être influencée par les VRS. Cette méthode est plus sensible que les mesures classiques de fonction pulmonaire pour la détection de la phase précoce de dysfonctionnement pulmonaire chez les chevaux atteints de pousse, et fournit une valeur descriptive à cette obstruction (COUETIL et al 2001). L'obstruction résiduelle peut même être détectée chez les chevaux RAO en phase de rémission clinique (MISKOVIC et al 2007). L'inconvénient de cette méthode est son caractère invasif et sa disponibilité uniquement en centre de référence.

e. Capnographie volumétrique

La capnographie volumétrique, ou SBT-CO₂ (Single Breath Test for Carbon Dioxide), est un indicateur de l'ajustement ventilation/perfusion chez le cheval récemment mis au point à l'université de Berne. La concentration en CO₂ de l'air expiré est rapportée au volume tidal dans une courbe permettant ensuite le calcul de l'espace-mort et un indice d'efficacité de l'élimination du CO₂. L'allure des courbes obtenues, ainsi que les paramètres d'élimination du CO₂, présentent une sensibilité suffisante pour différencier les chevaux sains des chevaux poussifs, même en phase de rémission (HERHOLZ et al 2003).

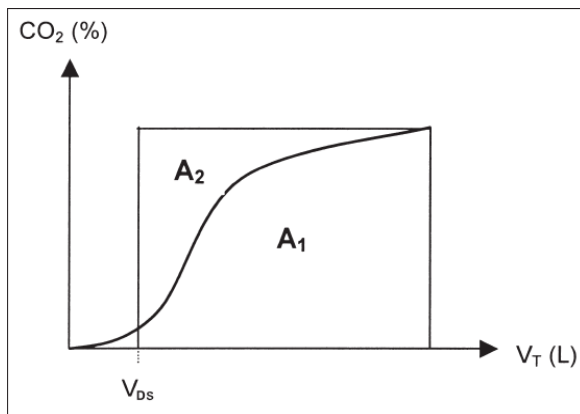


Fig 11 : Modèle de courbe obtenue par capnographie volumétrique

VDS = volume occupé par l'espace mort
 A1 = volume de CO₂ expiré (aire sous la courbe)
 A2 = volume de CO₂ expiré dans un poumon idéal (aire du rectangle)

Les chevaux RAO présente une diminution de différenciation des 2 phases (correspondant à l'expiration biphasique) avec une expiration du CO₂ beaucoup plus linéaire que sigmoïde, n'atteignant pas la même valeur finale que chez les chevaux témoins (**annexe**).

Cette méthode peu invasive peut être effectuée sur animal non sédaté avec un minimum de matériel (pneumotachographe et analyseur de CO₂), mais on dispose actuellement de peu de recul quant à son utilisation en pratique.

Au bilan, le matériel requis pour la réalisation de ces tests constitue pour l'instant un frein à leur utilisation en pratique courante. Seuls les systèmes de pléthysmographie à inductance peuvent à présent être envisagés sur le terrain (HOFFMAN 2007), mais des TFR plus pratiques et moins chers sont en cours de développement (COUETIL 2011).

3) EVALUATION DE L'HYPERREACTIVITE BRONCHIQUE

L'hyperréactivité des voies respiratoires a été décrite dans la partie II/A ; elle désigne un rétrécissement exagéré des bronches et bronchioles en réponse à des stimuli exogènes (air froid, ...) ou endogènes (comme des médiateurs chimiques intrinsèques tel que l'histamine ou à des analogues synthétiques de l'acétylcholine). Bien qu'on ignore les mécanismes exacts à l'origine de l'hyperréactivité, elle est considérée comme une conséquence de l'inflammation des voies respiratoires.

Etant donné qu'elle est fréquemment observée chez les chevaux souffrant de pousse, parfois même en l'absence d'autres signes cliniques d'inflammation pulmonaire (toux,...), son évaluation permet une détection précoce d'une inflammation pulmonaire potentiellement associée à un phénomène obstructif.

Le plus souvent, on évalue l'hyperréactivité au moyen d'un **test de bronchoprovocation à l'histamine ou à la méthacholine** (analogue de l'acétylcholine) qui agissent directement sur le muscle lisse. Les paramètres respiratoires sont d'abord mesurés par les méthodes classiques (pneumotachographe et pressions œsophagiennes), l'histamine est nébulisée à des doses croissantes en continuant à évaluer la fonction respiratoire, et la dose à laquelle l'animal répond (en termes de bronchoconstriction) définit son niveau de sensibilité/réactivité. La réactivité s'exprime communément comme la dose d'agent provocateur nécessaire à telle réduction de compliance ou augmentation de résistance (ex : PC₂₀ indique la dose permettant une chute de 20% de la compliance pulmonaire). (MARLIN & DEATON 2007).

L'évaluation de l'hyperréactivité chez les chevaux atteints de pousse est utile au diagnostic, notamment en association avec les mesures de fonction pulmonaire peu sensibles en phase de rémission clinique (LAVOIE 2007), mais elle est également **pertinente dans le suivi des cas**, en particulier pour objectiver la diminution d'inflammation suite à un changement d'environnement. (VOTION et al 1999).

Bien que pertinents en ce qui concerne la documentation exhaustive et le suivi des cas de pousse, tous les tests présentés ici semblent plus indiqués pour la recherche (efficacité d'un traitement, ...) ou l'exploration de phénomènes inflammatoires subcliniques (début d'IAD, pousse en phase de rémission) que lors de phase clinique de pousse où le diagnostic peut être réalisé plus simplement avec des moyens d'explorations plus faciles d'accès et même souvent plus sensibles.

4) SCORES CLINIQUES

Au vu de la difficulté de réalisation sur le terrain des tests de fonction pulmonaire présentés précédemment, des scores cliniques ont été développés afin de fournir une évaluation rapide de la fonction respiratoire et donc de la sévérité de l'obstruction des voies respiratoires. Ces scores sont **basés sur la gradation des signes cliniques les plus courants** présents lors de la phase d'exacerbation (toux, dilatation des naseaux, jetage nasal, pousse abdominale, pompage de l'anus).

L'un des premiers scores cliniques a été développé par ROBINSON et al en 1994 et il est encore fréquemment utilisé dans le cadre d'essais cliniques. Dans cette évaluation (subjective), l'examineur observe et grade le tirage nasal et la contraction abdominale en leur attribuant une note de 1 à 4 en fonction de leur sévérité selon l'échelle suivante : 1 = pas de tirage nasal ; 2 = tirage nasal léger, occasionnel ; 3 = tirage nasal modéré ; 4 = tirage nasal sévère, continu lors de chaque respiration. Puis concernant la pousse abdominale : 1 = pas de contraction musculaire abdominale ; 2 = légère contraction musculaire abdominale ; 3 = contraction musculaire abdominale modérée ; 4 = contraction musculaire abdominale marquée. Les deux scores sont additionnés pour obtenir un score clinique total sur 8 avec les résultats suivants : 2 = pas de signes d'obstruction respiratoire ; 3 – 4 = signes cliniques légers ; 5 – 6 = signes cliniques modérés ; 7 – 8 = signes cliniques d'obstruction sévère.

Ce système de score clinique a été repris par SEAHORN et al en 1997 dans le cadre de l'étude des maladies pulmonaires obstructives chroniques du cheval, qu'il s'agisse de la RAO ou la SPAOPD. De manière légèrement affinée, le tirage nasal et la contraction abdominale sont évalués et leurs scores additionnés. Concernant la pousse abdominale : 0 = absence ou très légère contraction abdominale ; 1 = légère contraction abdominale avec ligne de pousse commençant à peine à apparaître en région ventrale du flanc ; 2 = contraction abdominale évidente avec ligne de pousse à mi-thorax (entre les tuber coxae et l'articulation du coude) ; 3 = contraction abdominale évidente avec ligne de pousse dépassant la limite décrite en 2, mais sans dépasser le coude ; 4 = contraction abdominale évidente avec ligne de pousse dépassant les articulations sus-citées. Quant au tirage nasal, il est évalué à la fois en région médiale et latérale des naseaux et la moyenne des 2 est ensuite réalisée : 0 = pas ou peu de mouvement durant la respiration ; 1 = léger tirage nasal durant la respiration ; 2 = tirage nasal léger durant l'inspiration, normal en fin d'inspiration ; 3 = tirage nasal modéré durant l'inspiration, ne

retournant pas à la normale en fin d'inspiration ; 4 = naseaux anormalement dilatés tout au long de la respiration. Le score clinique final est la somme du score de pousse abdominale et de la moyenne du tirage nasal médial et latéral, et s'échelonne de 0 à 8 où 0 signe l'absence d'obstruction respiratoire.

Ces scores ont été validés par ces différentes études et montrent une **bonne corrélation avec la variation de pression intra-pleurale ($\Delta P_{pl_{max}}$)**, permettant une évaluation simple de la fonction pulmonaire.

Un autre système de score clinique a été utilisé lors de différents tests de provocation (TESAROWSKI et al 1996). On prend en compte cette fois des paramètres supplémentaires, sortant un peu du cadre de la fonction pulmonaire mais reflétant bien le **tableau clinique complet de la RAO**. Dans ce modèle, un cheval est considéré comme souffrant de pousse lorsque son score clinique atteint **6 / 25**, ce qui était bien corrélé avec les variations de mesures de fonction pulmonaire dans l'étude de TESAROWSKI.

| Tableau 4 : Score clinique tel que rapporté par TESAROWSKI et al (1996) | | |
|---|---|-------|
| Variable étudiée | Description | Score |
| Fréquence respiratoire (mpm) | < 15 | 0 |
| | 16-20 | 1 |
| | 21-25 | 2 |
| | 25-29 | 3 |
| | > 30 | 4 |
| Jetage nasal | Absent | 0 |
| | Séreux | 1 |
| | Muco-purulent | 3 |
| Pousse abdominale | Absente | 0 |
| | Modérée (Ligne de pousse perceptible) | 1 |
| | Importante (ligne de pousse marquée, tirage anal) | 3 |
| Tirage nasal | Absent | 0 |
| | Présent | 1 |
| Bruits trachéaux | Son tubulaire normal | 0 |
| | Intensité augmentée | 1 |
| | Râles indicateurs de mucus | 3 |
| Bruits bronchiques | Normaux | 0 |
| | Bruits référés ventraux et dorsaux audibles | 2 |
| Crépitements | Absents | 0 |
| | Présents | 2 |
| Sifflements | Absents | 0 |
| | Présents | 2 |
| Toux | Absente | 0 |
| | Intermittente | 1 |
| | Paroxystique | 3 |
| Percussion thoracique | Aire pulmonaire normale | 0 |
| | Aire d'auscultation étendue ventralement et dorsalement | 2 |
| Total | ... | / 25 |

Il s'agit là de méthodes simples d'évaluation de la fonction respiratoire, et même si l'intérêt de ces scores a été démontré, ils demeurent insuffisants pour véritablement poser un diagnostic de pousse. Cependant, ils permettent une **évaluation clinique standardisée** et constituent un **signe d'appel d'un dysfonctionnement pulmonaire**. Ils peuvent également se révéler utiles lorsqu'il s'agit de convaincre un propriétaire de la nécessité d'examens complémentaires en cas de suspicion d'obstruction des voies respiratoires profondes.

Par ailleurs, ils peuvent servir à l'**auto-évaluation** de la sévérité clinique par les propriétaires, notamment dans le cadre de suivi. Ils peuvent également aider à constituer des groupes de chevaux selon leur phénotype et l'expression de la maladie dans le cadre de la recherche génétique. Un questionnaire mis au point par RAMSEYER et collaborateurs (2007) a ainsi été utilisé pour l'étude du mode de transmission héréditaire de la maladie (GERBER et al 2009). Il s'agit du questionnaire HOARSI (Horse Owner Assessed Respiratory Signs Index, reproduit en **annexe**.

En résumé, tous les examens complémentaires présentés dans cette partie permettent de mettre en évidence une altération de la fonction respiratoire (obstruction), caractérisée par une inflammation neutrophilique non septique, exacerbée par certains facteurs environnementaux. Ce sont là les caractéristiques majeures de la pousse.

D. Résumé des critères diagnostiques les plus utilisés

Au bilan, les éléments suivant suffisent à différencier la pousse des autres problèmes possibles décrits dans le **tableau 5**. Les autres examens complémentaires qui ont été présentés sont plus utilisés dans le cadre du suivi ou de la recherche.

| Tableau 5 : Critères diagnostiques (bilan) pour le diagnostic de la pousse | |
|---|--|
| Signalement | Age > 7 ans Pas de prédisposition de race ou de sexe |
| Anamnèse | Problèmes respiratoires chroniques (> 3 mois) Périodes d'exacerbation des signes cliniques et de rémission Réversibilité des signes cliniques par des bronchodilatateurs, des corticostéroïdes, ou la mise au pré |
| Signes cliniques | Absence de fièvre, attitude alerte en dehors de la détresse respiratoire Détresse respiratoire : difficulté surtout expiratoire (expiration biphasique), pousse abdominale plus ou moins marquée. Crépitements et sifflements à l'auscultation thoracique |
| Cytologie du LBA | > 25% de neutrophiles durant les phases d'exacerbation clinique Cytologie normale durant les phases de rémission |
| Radiographies thoraciques | Non utilisées en pratique courante Utiles pour l'exclusion d'autres problèmes respiratoires (infection, néoplasie, ...) En général : poumons normaux mais pouvant présenter une densification broncho-interstitielle, des signes d'hyperinflation et des bulles d'emphysème Bronchiectasie dans les cas sévères |

IV. Traitements

Le contrôle de la pousse requiert une prévention de l'exposition à l'allergène (poussière organique et moisissures), une thérapie anti-inflammatoire par l'intermédiaire de corticostéroïdes, ainsi que le soulagement symptomatique à l'aide de bronchodilatateurs (LEGUILLETTE 2003). Ces différentes options thérapeutiques sont présentées ici, et les preuves de leur efficacité discutées ensuite.

A. Gestion de l'environnement

La réduction de l'exposition aux poussières de l'environnement est la **clé** de la réussite à long terme du traitement des chevaux atteints de pousse.

1) QUELLES MODIFICATIONS APPORTER ?

Le meilleur moyen d'obtenir une diminution des poussières dans l'environnement (et donc des signes cliniques et de l'inflammation) est la **mise au pré** toute l'année.

Si c'est impossible, il est important de réduire l'exposition aux aéro-allergènes par des changements de litière, d'alimentation et de conduite d'écurie : en effet, la concentration de poussière organique est 35 fois plus élevée chez les chevaux gardés sur une litière de paille et nourris avec du foin que chez les chevaux gardés sur une litière de copeaux de bois et nourris avec des pellets (WOODS et al 1993). Une bonne ventilation de l'écurie est également primordiale.

Les fourrages doivent être remplacés, si possible, par de la luzerne (cubes), des granulés (type Reverdy ND), du foin hydroponique (type Econofoin ND), de l'ensilage d'herbe ou encore de l'herbe fraîche, en raison de la faible contenance en poussières de ces dernières options. D'autre part, la paille devrait être remplacée par une litière non poussiéreuse (copeaux de bois dépoussiérés, tourbe, papier...). Il faut tout de même souligner qu'une paille de bonne qualité possède une contenance faible en particules de poussière et ne provoque pas plus d'inflammation chez les chevaux RAO que des copeaux classiques (LAVOIE 2007).

Par ailleurs, le fait de tremper le foin deux à quatre heures avant de le distribuer aux chevaux réduit la quantité de poussières présentes. Cette pratique est néanmoins controversée car la rémission clinique est plus aléatoire (certains chevaux ne répondant que peu ou pas du tout à ce traitement). De plus, ce procédé diminue la valeur nutritive du foin, est impossible en cas de gel dans les régions froides et conduit au développement de moisissures dans les régions chaudes (AINSWORTH 2010).

Enfin, une autre étape essentielle est de soustraire les chevaux RAO à toute activité engendrant de la poussière dans l'écurie comme la distribution de fourrages ou le nettoyage de l'écurie. L'arrosage du sol avant le nettoyage permettra également de diminuer les poussières dans l'écurie. On évite également de placer ces chevaux dans des boxes situés à proximité de la réserve de foin et de paille. Le simple fait d'exposer des chevaux atteints de pousse une heure et demie à des poussières de l'environnement engendre une augmentation significative de la résistance pulmonaire chez ces chevaux (MCGORUM et al 1993).

En résumé, le contrôle de l'environnement des chevaux atteints de pousse doit comprendre (LAVOIE 2007) :

- **La modification de l'exposition aux allergènes (foin humide, pellets);**
- **L'amélioration du nettoyage de l'environnement par la ventilation des poussières et des moisissures.**

2) POUR QUELS EFFETS ?

La disparition des signes cliniques, résultant du changement d'environnement, peut apparaître en quelques jours mais prend généralement trois à quatre semaines. Cependant, la rapidité de rémission des signes cliniques semble fortement corrélée à l'âge du cheval et à la durée d'évolution de la maladie (LAVOIE 2007).

Il est intéressant de noter que lorsque des chevaux RAO asymptomatiques sont maintenus dans un environnement pauvre en poussières (copeaux et ensilage) durant 6 semaines, leurs mesures de compliance pulmonaire, résistance pulmonaire et oxymétrie ne diffèrent pas de celles des chevaux sains ou des chevaux RAO gardés au pré.

Cependant, malgré l'absence de signes cliniques, ces chevaux présentent toujours une hyperréactivité bronchique les rendant plus prompts à développer une réaction inflammatoire lors de l'inhalation de particules irritantes ou d'allergènes, même en petites quantités (AVIZA

et al 2001). Par ailleurs, même après plusieurs années dans un environnement pauvre en poussières (pré, pas de foin à l'écurie) et en l'absence de tout autre signe, les chevaux poussifs présentent toujours une altération de l'expiration forcée (volume expiratoire forcé diminué). Cette obstruction résiduelle suggère l'existence de remodelages irréversibles des voies aériennes chez les chevaux affectés (HERSZBERG 2006).

Dans une étude récente réalisée sur 12 chevaux poussifs maintenus dans une écurie pauvre en poussières (DELUCA et al 2008), l'amélioration clinique (évaluée par les tests de fonction pulmonaire et la neutrophilie du LBA) apparaît dans les 4 semaines suivant les changements environnementaux. Cependant, chez 4 des 12 chevaux de l'étude, l'amélioration observée n'a pas permis le retour à des paramètres pulmonaires physiologiques. Par conséquent, **la gestion des poussières peut être insuffisante. Un traitement médical à base de corticostéroïdes et bronchodilatateurs sera alors nécessaire.**

3) EVALUATION DE LA CONTAMINATION DE L'ECURIE PAR LES POUSSIÈRES ENVIRONNEMENTALES

Différentes techniques permettent de quantifier la contamination de l'air dans les écuries, donc l'approximation du degré d'exposition des chevaux à ces particules. Un monitoring de l'environnement du cheval est alors possible, ce qui permet de contrôler l'efficacité des changements mis en place dans le cadre du traitement hygiénique de la RAO et de déterminer les zones à risques de l'écurie. Les diverses techniques de prélèvement et d'analyse ont été présentées par MILLERICK-MAY dans une revue lors du WEAS 2009.

B. Traitements médicaux

Lorsque la gestion environnementale s'avère insuffisante ou la mise au pré permanente impossible, un traitement médical doit être envisagé en complément. Par ailleurs, lors des phases d'exacerbation de la maladie, les traitements médicaux permettant la levée rapide de l'obstruction sont essentiels à la gestion de la crise.

1) ANTI-INFLAMMATOIRES

Étant donnée la nature inflammatoire de la maladie, l'utilisation d'anti-inflammatoires a été largement étudiée. Alors que les anti-inflammatoires stéroïdiens ne semblent pas efficaces, les corticostéroïdes apparaissent comme des molécules de choix pour le traitement de la pousse.

a. AINS

Même si différents métabolites issus de la voie des cyclo-oxygénases ont été détectés dans les sécrétions respiratoires de chevaux atteints de pousse, les AINS n'ont pas montré d'intérêt thérapeutique dans le traitement de la RAO (LAVOIE 2007).

De plus, les AINS exacerberaient les signes cliniques des chevaux en induisant une diminution de production des prostaglandines E2, molécule agissant à la fois en tant que bronchodilatateur et anti-inflammatoire au niveau des VR (ROBINSON et LEKEUX 2001).

b. Corticostéroïdes

i. Généralités

Les corticostéroïdes sont les anti-inflammatoires les plus efficaces pour le traitement symptomatique de la pousse. Ils agissent en diminuant la contraction du muscle lisse des VR par inhibition des effets des cellules inflammatoires et de leurs médiateurs, en potentialisant l'action broncho-dilatatrice des catécholamines, et enfin en réduisant la production de mucus.

Différents modes d'administration se sont révélés efficaces dans le traitement de la pousse, notamment la voie systémique et la voie locale par nébulisation. Dès le début de rémission des signes cliniques, les doses sont progressivement diminuées et les traitements se font à jours alternés, jusqu'à ce que la dose permettant le maintien d'un état clinique stable soit atteinte ou le traitement arrêté.

L'administration prolongée de corticostéroïdes par voie générale est à éviter du fait de leurs effets indésirables très redoutés mais peu documentés comme la fourbure et une plus grande sensibilité aux infections. Cependant, en l'absence de modifications efficaces de l'environnement, les signes respiratoires réapparaissent rapidement dès l'arrêt du traitement anti-inflammatoire. Il faut donc trouver un équilibre entre efficacité clinique et effets secondaires. Il s'agit bien d'un traitement symptomatique et non étiologique.

Les effets secondaires rapportés incluent une suppression de fonction surrénalienne, une altération du métabolisme osseux, la fourbure, une plus grande sensibilité aux infections comme les pneumonies bactériennes, des modifications de la lignée blanche telles que neutrophilie, lymphopénie et éosinopénie (correspondant à une formule de stress). Le seul effet secondaire observé jusqu'à présent suite à l'administration de corticoïdes par nébulisation est une diminution de la cortisolémie (MUNOZ DIAZ 2009).

ii. Corticoïdes par voie systémique

La **déxaméthasone** est le corticoïde le plus utilisé dans le traitement de la pousse, notamment en cas de détresse respiratoire aigüe car son mode d'action est rapide. On l'utilise par voie intra-veineuse ou intra-musculaire, à une dose de 0,03 à 0,1 mg/kg (posologie initiale de 0,08 à 0,1 mg/kg), à doses dégressives comme expliqué précédemment.

Alors qu'une amélioration clinique est observée dans les heures suivants le début du traitement, un délai d'une semaine est généralement nécessaire à l'obtention de l'effet maximal, notamment si les conditions environnementales ne sont pas idéales (LAVOIE 2007). Cependant, malgré l'atténuation des signes cliniques d'obstruction, une neutrophilie pulmonaire persiste suite à l'administration de déxaméthasone à 0,05 – 1 mg/kg pendant 10 à 14 jours tous les jours : différentes études ont montré que cette neutrophilie du LBA disparaît à la dose de 0,1 mg/kg mais pas en-dessous (ROBINSON et al 2002 ; LAVOIE 2002).

Un protocole par voie orale a aussi été décrit, avec des résultats inconstants. Une réévaluation récente (DELUCA et al 2008) de ce mode d'administration préconise le protocole suivant : la dose initiale est alors de 0,165 mg/kg (le facteur 1,65 correspondant à la diminution de biodisponibilité pour cette voie). La normalisation de la fonction pulmonaire et une réduction significative de l'expression génique de l'inflammation (IL-8 et IL- β) en 4 semaines.

L'**isofluprédnone acétate** administré par voie intra-musculaire (0,03 mg/kg SID) s'est révélé aussi efficace que la déxaméthasone (PICANDET et al 2003). Ce corticostéroïde présente un plus grand effet minéralocorticoïde, mais aucune myopathie hyperkaliémiant (observée chez les bovins et humains) n'a été rapportée chez le cheval.

La **prédnisolone** est considérée comme le moins toxique (et le moins efficace !) des corticoïdes et a été utilisée dans le traitement des chevaux modérément affectés ou dans le cadre d'une thérapie de maintenance. Un protocole efficace a été décrit lors du AAEP Focus on Respiratory Diseases (AINSWORTH 2010), consistant en l'administration Per Os de

prednisolone à 2,2 mg/kg SID pendant 7 à 10j, puis 1,1 mg/kg SID pendant 7 à 10j, puis 0,5 mg/kg SID pendant 7 à 10j puis 0,5 mg/kg à jours alternés pendant 7 à 10 jours (LECLERE et al 2010). En revanche, la **prednisone** administrée Per Os est peu absorbée chez les chevaux et semble d'un intérêt thérapeutique limité.

La **triamcinolone** (acétonide) est un corticoïde puissant qui améliore la fonction respiratoire des chevaux poussifs pendant 5 semaines après une injection intramusculaire à 20-40 mg/ 500kg, même chez les cas sévèrement atteints (PICANDET 2003). Cependant, étant donné que les corticoïdes-retard sont plus susceptibles d'induire des effets indésirables comme la fourbure, l'usage de la triamcinolone n'est pas recommandé en routine pour le traitement de la pousse.

iii. Corticoïdes administrés par inhalation

Lors de traitements prolongés, une solution alternative généralement employée est l'administration par inhalation de corticostéroïdes. Cette voie est particulièrement **bien indiquée** à cause du grand nombre de récepteurs aux glucocorticoïdes présents sur les cellules de l'épithélium bronchique et les cellules de l'endothélium vasculaire. La nébulisation de corticoïdes permet une concentration maximale de la molécule au niveau du site désiré et minimise les effets systémiques secondaires. L'unique effet secondaire rapporté est une baisse du cortisol sérique.

Chez les patients asthmatiques, il a été montré que les corticoïdes par inhalation sont les plus efficaces contre le processus inflammatoire. Ils diminuent le nombre de certaines cytokines inflammatoires, réduisent l'infiltration cellulaire de la paroi bronchique et pourraient avoir également des propriétés anti-angiogéniques. Ils sont également efficaces contre le processus de remodelage des voies respiratoires (MUNOZ DIAZ 2009).

Cependant, cette administration nécessite un dispositif spécifique (masque, etc...), les effets du traitement sont variables et la durée d'action assez courte (LEGUILLETTE, 2003 ; LAVOIE, 2007). Les molécules utilisées sont délivrées au cheval au moyen d'un nébulisateur mécanique, d'un aérosol-doseur pressurisé (MDI = Metered-Dose Inhaler) ou plus rarement d'un inhalateur à poudre sèche (DPI = Dry-Powder Inhaler).

Les systèmes d'aérosols-doseurs pressurisés (type Aeromask ND cf. photo) sont les plus utilisés car ils sont faciles d'emploi et la quantité de médicament administré est bien contrôlée.



Fig 12 : Utilisation du système d'inhalation Aeromask ND
http://www.bevet.com/news_and_articles/respiratory_disease_-_inhalant_therapy/

L'administration par des appareils positionnés au niveau d'une seule narine n'est pas recommandée en raison de l'incertitude de la diffusion du produit et de la concentration efficace atteinte dans les VRP (LAVOIE 2007).

Le gaz propulseur revêt également une certaine importance puisque les chloro-fluorocarbones utilisés jusqu'à présent (CFC) sont en passe d'être remplacés à cause de leurs effets délétères sur la couche d'ozone. Leur remplacement modifie grandement la manière dont les gaz et médicaments sont délivrés au poumon, et l'efficacité, la toxicité et les posologies établies sont susceptibles de changer et d'être réévalués par de nouvelles études. Les recommandations faites ici ne sont donc qu'indicatives et susceptibles d'être modifiées. Un autre gaz propulseur, également utilisé sur le terrain, est l'hydrofluoroalkane (HFA).

Le **dipropionate de béclométhasone** est un corticostéroïde prescrit pour traiter l'inflammation des patients asthmatiques humains. L'administration de 3750 µg de béclométhasone en inhalation peut améliorer les mesures de fonction pulmonaire chez le cheval (MUNOZ DIAZ 2009). L'amélioration des signes cliniques respiratoires se produit dans les trois jours suivants le début du traitement (MUNOZ DIAZ 2009), mais l'effet bénéfique maximal est généralement observé au bout d'une semaine de traitement. On a constaté une amélioration de la fonction pulmonaire après un traitement à base de 500 µg béclométhasone (soit une dose diminuée par rapport à la posologie systémique des corticoïdes), 2 fois par jour pendant 10 jours. Cependant, aucune modification de la cytologie ou de l'activité des facteurs NF- κ B et AP-1 dans le lavage bronchoalvéolaire n'a été démontrée (COUETIL et al 2006).

Le **propionate de fluticasone** est un nouveau corticostéroïde fluoré puissant, dont la pharmacologie a été évaluée chez les chevaux en bonne santé. Une étude mentionne que la seule voie d'absorption systémique possible et capable de causer la suppression de cortisol

endogène au troisième jour du traitement, est la voie pulmonaire (LAAN 2004). La fluticasone est aussi capable de diminuer la production de l'IL-8, après une exposition à l'antigène d'*Aspergillus fumigatus* (LAAN et al 2006). Une autre étude rapporte qu'un traitement de 21 jours de fluticasone 2 000 µg, deux fois par jour, améliore les signes cliniques de pousse, rétablit la fonction pulmonaire et diminue la neutrophilie du LBA. Elle diminue également l'expression de l'ARN messenger d'IL-4 et augmente le ratio INF-γ/IL-4 dans le lavage bronchoalvéolaire, ce qui suggère qu'une modulation vers une réponse Th1 pourrait contribuer au bénéfice thérapeutique des corticoïdes dans le traitement de la RAO (MUNOZ DIAZ 2009).

L'administration à court terme de fluticasone dans les VRP semble donc efficace, mais malheureusement son effet thérapeutique résiduel est assez court et disparaît rapidement après la fin du traitement. Par conséquent, une administration prolongée est nécessaire en prévention chez les chevaux sujets à la pousse, en association avec une bonne gestion de l'environnement et éventuellement des bronchodilatateurs. L'administration prolongée de fluticasone par voie aérienne a été étudiée sur 11 mois et n'a pas de conséquences systémiques sur la réponse immunitaire (DAUVILLIER et al 2011).

Par ailleurs, le délai nécessaire à la mise en place des effets rend son utilisation impossible en urgence. Un cheval présentant une détresse respiratoire importante lors de phase d'exacerbation de pousse sera mieux traité par l'administration de corticoïdes par voie systémique (dexaméthasone) et de bronchodilatateurs. **Ainsi, le propionate de fluticasone apparaît plus efficace dans la prévention et la gestion à long terme des chevaux RAO que dans le traitement de la pousse en phase aigue (ROBINSON et al 2009).**

Tableau 6 : Principaux corticostéroïdes utilisés et modes d'administration

| Corticostéroïde | Posologie et administration |
|-----------------------------------|---|
| Déxaméthasone | 0,04 – 0,1 mg/kg IV ou IM (0,08 – 0,1 mg/kg EOD pendant 4 traitements ; puis 0,05 mg/kg EOD pendant 4 traitements ; puis 0,03 mg/kg EOD pendant 4 traitements) Ou 0,164 mg/kg (dose de base) PO (de préférence avant les repas) selon le même schéma dégressif |
| Déxaméthasone-21-isonicotinate | 0,04 mg/kg IM tous les 3 jours |
| Isofluprednone acétate | 0,03 mg/kg IM SID |
| Triamcinolone acetonide | 20 – 40 mg IM (1 fois) |
| Béclométhasone dipropionate (CFC) | 3500µg/cheval BID via MDI type Equine Aeromask ND |
| Béclométhasone dipropionate (HFA) | 1320µg/cheval BID via MDI type 3M Equine Aerosol Delivery System ND |
| Fluticasone propionate | 2 000 µg/cheval BID via MDI (Equine Aeromask ND) |

De nouveaux traitements utilisant les inhibiteurs des phosphodiesterases et les anti-leucotriènes sont en voie d'application chez le cheval. En effet, leur implication dans la cascade inflammatoire confère aux phosphodiesterases et leucotriènes un rôle majeur dans certains composants de la pousse comme le bronchospasme.

c. Inhibiteurs des phosphodiesterases (PDE)

Les phosphodiesterases dégradent l'AMPc et le GMPc, dont les produits de dégradation vont promouvoir des actions à médiations cellulaires au niveau des poumons, telles que le bronchospasme, et faciliter la réponse pro-inflammatoire aux cytokines.

Les **dérivés des méthylxanthines** (aminophylline et pentoxyphylline) sont des inhibiteurs non spécifiques des PDE. L'**aminophylline**, utilisée d'abord comme bronchodilatateur chez le cheval, favorise également la clairance muco-ciliaire, respiratory drive, la contractilité du diaphragme, et modulent la réponse immunitaire. Des effets secondaires, comme une hyper excitabilité, de la tachycardie, des trémulations musculaires et une transpiration excessive, sont fréquemment observés. La **théophylline** administrée à forte dose (12 mg/kg IV sur 15 minutes) améliore la fonction respiratoire des chevaux RAO, cependant les chevaux traités sont devenus excitables et hyperesthésiques et certains ont présenté des trémulations musculaires. L'administration de théophylline à moindre dose n'a pas permis de diminuer l'obstruction respiratoire ou la dose de dexaméthasone utilisée chez les chevaux atteints de pousse, contrairement à l'asthme humain. La potentielle synergie entre théophylline et corticostéroïdes reste à évaluer sur une période de traitement plus longue (LAVOIE 2007).

L'administration d'**étamiphylline**, un dérivé de la théophylline, par voie orale, n'a pas non plus montré de résultat satisfaisant dans le cadre du traitement de la pousse (LAVOIE 2007). La **pentoxiphylline**, un inhibiteur non spécifique des phosphodiesterases, est actuellement approuvée dans certains pays pour le traitement de la maladie naviculaire. Elle agit aussi en tant que bronchodilatateur, inhibe le recrutement des neutrophiles sur les sites inflammatoires, et, lorsqu'elle est utilisée à de fortes concentrations, est un inhibiteur puissant de la production de TNF α . De fortes doses de pentoxiphylline (16g/cheval BID) sont aussi efficaces que l'atropine dans le traitement de l'obstruction des VRP en phase aiguë, mais ne diminuent pas la neutrophilie observée dans le LBA (LEGUILLETTE et al 2002). Son utilisation Per Os, et à des doses adaptées, est actuellement à l'étude.

En résumé, en raison de leur indice thérapeutique étroit et de leurs résultats encore inconstants, les dérivés de la méthylxanthine sont peu utilisés en routine.

Par ailleurs, on retrouve les **inhibiteurs spécifiques des phosphodiesterases**, dont le sous-type PDE-4. Une étude, sur des chevaux atteints de pousse, a révélé que l'administration de cet inhibiteur n'améliore pas la fonction respiratoire de ces chevaux, et ne réduit pas la production ex vivo des médiateurs de l'inflammation. Ils ne sont donc pas utilisés en pratique (LAVOIE et al 2002).

d. Anti-leucotriènes

Les leucotriènes figurent parmi les médiateurs pro-inflammatoires les plus importants impliqués dans la pathogénie de la pousse. Ce sont des métabolites de l'acide arachidonique produits par la voie de la lipo-oxygénase 5. Ils ont des effets bronchoconstricteurs, augmentent la perméabilité vasculaire ainsi que la production de mucus.

Ainsi, les inhibiteurs des leucotriènes LTD4 sont efficaces pour le traitement de l'asthme chez l'homme et ont aussi un effet in vitro sur les VR des chevaux. Cependant, leur administration chez des chevaux atteints de pousse n'a pas montré jusqu'à présent de réelle efficacité (LAVOIE 2007).

e. Stabilisateurs de membranes

Les cromones, dont le cromoglycate de sodium, sont des stabilisateurs de membrane dont le mécanisme d'action dans la RAO est inconnu mais qui pourraient jouer un rôle dans la stabilisation des cellules inflammatoires et avoir un effet local sur les terminaisons nerveuses. Leur usage, par voie intra-veineuse ou par nébulisation, n'est pas toujours efficace selon les différentes études, et est controversé en pratique (LAVOIE 2007).

2) BRONCHODILATATEURS

Le bronchospasme est un des éléments clés de la pousse, d'où l'intérêt d'utiliser des bronchodilatateurs permettant de lever la contraction musculaire et de favoriser la clairance des sécrétions respiratoires.

Cependant, il faut souligner que le bronchospasme est secondaire à l'inflammation et donc que l'utilisation seule des bronchodilatateurs est à éviter : l'administration de bronchodilatateurs devrait être **combinée** à une gestion environnementale stricte et/ou

l'administration de corticoïdes car l'inflammation est susceptible de progresser dans les VRP malgré l'amélioration clinique apparente observée avec ce traitement. Couplés aux corticostéroïdes, les bronchodilatateurs permettent à ces derniers de mieux atteindre les VRP grâce à la bronchorelaxation qu'ils engendrent.

Contrairement aux corticoïdes, leur action est **rapidement mise en place mais de courte durée**. Leur rapidité d'action s'avère utile lors de crise aiguë de pousse. En revanche, cette courte durée d'action engendre une fréquence d'administration élevée (4 à 12 fois par jour) et représente un inconvénient majeur sur le terrain (LEGUILLETTE, 2003).

L'administration de bronchodilatateurs dans le cadre de la pousse peut provoquer une aggravation transitoire de l'hypoxémie, potentiellement liée à une augmentation de l'espace mort physiologique. Même s'il s'agit rarement d'un véritable problème, on peut envisager de placer les chevaux traités avec des bronchodilatateurs en cas de détresse respiratoire aigue sous insufflation d'oxygène (LAVOIE 2007).

Les bronchodilatateurs les plus utilisés chez le cheval dans le cadre de la pousse sont les agonistes β 2-adrénergiques, les agents anti-muscariniques, et les dérivés des méthylxanthines.

a. β 2-adrénergiques agonistes

Les β 2-adrénergiques agonistes activent les adrénorécepteurs des cellules musculaires lisses des VRP. Il en résulte une augmentation de production d'AMP cyclique, d'où une activation de la protéine kinase A, responsable de la bronchodilatation via l'ouverture des canaux ioniques et l'inhibition de la myosine kinase (LAAN 2009).

Le **clenbutérol** est le bronchodilatateur β 2-agoniste le plus utilisé dans le cadre de la pousse. Il a des effets bronchodilatateurs et augmente la clairance muco-ciliaire. Ses effets secondaires (tachycardie et transpiration) sont rarement rapportés suite aux administrations de clenbutérol Per Os, mais sont plus fréquentes lors d'administration intra-veineuse et peuvent persister jusqu'à 3h.

Différents schémas posologiques existent : la plus faible dose est de 0,8 μ g/kg BID mais les résultats obtenus sont variables chez les chevaux maintenus dans un environnement poussiéreux mal géré. Son efficacité augmente avec des doses plus importantes (jusqu'à 3,2 μ g/kg), mais ses effets indésirables augmentent en parallèle.

Cette réponse limitée au clenbutérol peut s'expliquer par la désensibilisation rapide et la dérégulation (feedback négatif) des récepteurs adrénergiques suite à l'administration de clenbutérol à des doses thérapeutiques. Cet effet pourrait être prévenu ou inversé grâce à l'administration de dexaméthasone, mais l'usage combiné de clenbutérol et de corticostéroïdes est encore à l'étude (ABRAHAM et al 2002).

La présence de récepteurs adrénergiques β_2 sur d'autres cellules que les cellules musculaires lisses a conduit à de nouvelles recherches sur les effets anti-inflammatoires des β_2 -agonistes, notamment du clenbutérol. Le clenbutérol a déjà montré son efficacité dans la réduction de la réponse inflammatoire sur des modèles in vitro et in vivo (sur souris). Des études portant sur l'administration de clenbutérol par voie intraveineuse et aérosols sur des chevaux atteints de pousse ont démontré une inhibition significative de la cascade inflammatoire en plus de son effet bronchodilatateur. Ceci a été mis en évidence par une diminution du nombre total de cellules dans le LBA, une diminution de la neutrophilie, et une expression des cytokines pro-inflammatoires diminuée dans les macrophages alvéolaires (LAAN et al 2006). **Ces résultats confirment l'intérêt du clenbutérol dans la prise en charge précoce de la pousse, aussi bien pour son rôle bronchodilatateur qu'anti-inflammatoire. Cependant, il est toujours recommandé de l'associer à un changement d'environnement et à une thérapie anti-inflammatoire aux corticoïdes.**

Le **sulfate de terbutaline**, un autre β_2 -agoniste, présente une clairance très rapide lorsqu'il est administré par voie intra-veineuse, et une faible biodisponibilité lorsqu'il est administré par voie orale. En revanche, son administration par nébulisateur mécanique, à la dose de 0,02 mg/kg dilué dans une solution saline pour un volume total de 4mL, provoque une bronchodilatation qui dure jusqu'à 4h (LAVOIE 2007).

Le **fenotérol**, l'**albutérol**, le **pirbutérol** et le **salmétérol** sont également des β_2 -agonistes aux effets bronchodilatateurs puissants pouvant être administrés par inhalation. A l'exception du salmétérol et du pirbutérol, la bronchodilatation induite par ces traitements est mise en place rapidement et les effets indésirables sont minimes. Cependant, les effets bénéfiques sont de courte durée (< 1h), ce qui nécessite des administrations fréquentes.

Le salmétérol présente un délai d'action de 30 à 60 minutes mais ses effets durent jusqu'à 6h. L'administration de pirbutérol améliore la fonction respiratoire en 5 minutes et ses effets durent jusqu'à 7h (LAVOIE 2007).

L'usage d'agents sympathico-mimétiques tels que **l'éphédrine** a été décrit mais ils stimulent à la fois les récepteurs α et β et sont donc moins spécifiques que les β_2 -agonistes. Ils seraient également plus susceptibles d'entraîner des effets indésirables. Par conséquent ils ne sont pas utilisés actuellement dans le traitement de la pousse (LAVOIE 2007).

b. Anti-cholinergiques

Ces molécules empêchent la fixation de l'acétylcholine sur les récepteurs muscariniques, et inhibent donc la bronchoconstriction induite par le SNA parasympathique (LEGUILLETTE 2003). En raison de leurs effets indésirables potentiellement sévères, les anticholinergiques ne sont **pas utilisés en routine** par voie systémique dans le traitement de la pousse.

L'**atropine** (à 0,01 – 0,02 mg/kg IV) provoque une bronchodilatation rapide et de courte durée (< 2h), mais est associée à de la tachycardie, une mydriase, une augmentation de la viscosité des sécrétions respiratoires, un iléus, et parfois de la douleur abdominale aigue (BEADLE et al 1983). Des effets secondaires sont également observés lors d'administration par nébulisation (0,02 mg/kg dilués dans une solution saline pour un volume de 4mL). Elle a pu être utilisée pour un soulagement rapide de l'obstruction en cas de détresse respiratoire aigue, mais n'est plus guère utilisée que par certains cliniciens pour confirmer le diagnostic de RAO.

Le **bromure d'ipratropium** présente un délai d'action de 15 à 30 minutes et la bronchodilatation induite chez les chevaux poussifs dure 4 à 6h. Il est bien toléré lorsqu'il est administré par inhalations (DUVIVIER et al 1999). La forme en poudre peut aussi être administrée.

| Tableau 7 : Bronchodilatateurs utilisés dans le cadre de la pousse et leur administration | |
|---|--|
| Bronchodilatateur | Posologie et voie d'administration |
| Clenbutérol | 0,8 – 3,2 μ g/kg PO BID 0,8 μ g/kg IV (si aucun effet n'est observé à la dose de 0,8 μ g/kg, augmenter d'1/4 de dose en faisant attention à l'apparition d'effets secondaires) |
| Aminophylline | 5 – 10 mg/kg PO BID |
| Fenotérol | 1 – 2 mg/cheval toutes les heures par aérosol (MDI Equine Aeromask ND) |
| Albutérol | 0,8 – 2 μ g/kg toutes les heures par aérosol (MDI Equine Aeromask ND ou 3M Equine Aerosol Delivery System ND) |
| Pirbutérol | 1,3 μ g/kg toutes les 7h par aérosol (MDI) |
| Salmetérol | 0,5 – 1 μ g/kg toutes les 6h par aérosol (MDI) |
| Bromure d'ipratropium | 180 – 450 μ g/cheval toutes les 6h avec un nébulisateur mécanique 0,4 – 1 μ g/kg toutes les 6h par MDI 2 400 μ g/cheval toutes les 6h par DPI (EquiPoudre ND) |

L'utilisation à long terme de β 2-agonistes chez l'homme est associée à une dérégulation des récepteurs adrénergiques β 2, mais ce phénomène n'a pas été étudié chez le cheval. Par précaution, il est donc recommandé de limiter l'utilisation des bronchodilatateurs β 2-agonistes à moins de 3 à 4 semaines ou de les utiliser à la demande chez les chevaux souffrant de pousse (AINSWORTH 2010).

Enfin, même si le système autonome est le principal régulateur de la contraction du muscle lisse des VR, l'absence de réponse aux bronchodilatateurs de certains chevaux atteints de pousse pourrait s'expliquer par une altération du système non-adrénergique-noncholinergique (LEGUILLETTE 2003).

3) ANTI-OXYDANTS

Il a été démontré que le stress oxydatif contribue à l'inflammation aérienne dans la RAO (DEATON et al 2004). Une supplémentation orale en anti-oxydants tels que la vitamine E et C et le sélénium pourrait protéger les voies respiratoires profondes contre les effets secondaires de l'inflammation comme le montre la comparaison avec un placebo qui a mis en évidence une nette amélioration de la fonction pulmonaire et de la tolérance à l'exercice, ainsi qu'une modification de l'équilibre oxydant/anti-oxydant, chez les chevaux RAO ayant reçu la supplémentation. Cependant, les marqueurs de l'inflammation pulmonaire du LBA n'ont pas été affectés par cette supplémentation (KIRSCHVINK et al 2002).

4) EXPECTORANTS, MUCOLYTIQUES, ET AUTRES AGENTS MUCOCINETIQUES

Les expectorants sont des médicaments augmentant les sécrétions pulmonaires alors que les mucolytiques les fluidifient. Ils peuvent être regroupés sous le terme d'« agents muco-cinétiques », en relation avec leur rôle de facilitation de la clairance des sécrétions respiratoires. Bien que leur intérêt ait été démontré dans les voies aériennes supérieures, la preuve de leur efficacité dans l'amélioration clinique de la pousse est inconstante.

Le **clenbutérol**, à cause de ses propriétés bronchodilatatrices et mucocinétiques (et anti-inflammatoires comme récemment démontré), est actuellement le traitement médical de choix pour apporter une valence mucocinétique aux divers protocoles de traitement.

Les **ions iodure** et **l'acétylcystéine** pourraient faciliter l'expectoration, mais leur efficacité reste à démontrer, sachant que les ions iodure doivent être administrés avec précaution en raison de leur caractère irritant et de leur potentiel aggravateur du broncho spasme (LAVOIE 2007).

L'utilisation de larges volumes de **sérum physiologique** par voie intra-veineuse (30L de fluides isotoniques à 10L/h pendant 1 à 3 jours), combinée à l'administration de bronchodilatateurs et de mucolytiques a été décrite par DEEGEN en 1981. Cependant, l'association de la fluidothérapie aux autres traitements ne permet pas de valider cette l'efficacité de cette méthode seule. Une étude plus récente a démontré que l'hyperhydratation seule n'améliore pas la fonction respiratoire des chevaux RAO de façon significative, mais peut causer un certains nombres d'effets indésirables tels que des coliques (JEAN et al 2004).

5) ANTIBIOTIQUES

L'utilisation d'antibiotiques n'est pas justifiée pour le traitement de routine des chevaux atteints de pouffe puisque ce syndrome ne possède pas d'évidence de caractère septique. Cependant, lors de signes cliniques, tels que de la fièvre, de l'abattement ou une leucocytose évoquant une probable infection bactérienne secondaire, l'emploi d'antibiotiques est alors justifié (LAVOIE 2007).

6) TRAITEMENTS COMPLEMENTAIRES

Les chevaux sévèrement atteints présentant une hypoxie marquée peuvent bénéficier de l'administration d'**oxygène** intra-nasal, permettant une élévation effective de la fraction inspirée en O₂ et de la pression partielle en O₂ dans le sang artériel. En général, un débit de 10 – 20 L/min est bien toléré et permet d'augmenter la PaO₂ (jusqu'à 30mmHg d'augmentation). L'augmentation du débit à 30 L/min a été associée à l'apparition de toux et d'un réflexe pharyngé (WILSON et al 2006). L'amélioration de l'oxygénation du sang artériel ne réduit cependant pas la détresse respiratoire, suggérant que des médiateurs inflammatoires jouent un rôle important dans la tachypnée (AINSWORTH 2010).

L'administration de **furosémide**, à la dose de 1,0 mg/kg IV ou par aérosol, s'est révélé efficace chez les chevaux souffrant de pousse dans les 20 minutes suivant son administration en diminuant la résistance pulmonaire RL et en augmentant la compliance dynamique Cdyn, sans modifier la PaO₂. La médiation de ces effets bénéfiques se fait par les prostaglandines PGE₂, permettant la relaxation du muscle lisse. Leur mise en place est donc bloquée par l'administration concomitante ou préalable d'AINS, qui en inhibant les COX empêche la synthèse des PGE₂ (RUBIE et al 1993).

Un traitement par l'envoi d'**ondes** acoustiques propagées à partir des naseaux tout au long de l'arbre trachéo-bronchique dans le but d'y déloger le mucus et de relâcher le bronchospasme afin d'améliorer la clairance des sécrétions mucoïdes a été étudié mais n'a pas montré de résultats satisfaisants (GONCAROV et al 2010).

7) MEDECINES ALTERNATIVES

A l'heure actuelle, un intérêt grandissant est porté aux médecines alternatives comme l'acupuncture et la phytothérapie pour le traitement des maladies équinées. Cependant, peu d'information est disponible quant à leur efficacité et leur toxicité potentielle.

Des extraits de **thym** (*Thymus vulgaris*) et de **primevère** (*Primula veris*) administrés par voie orale chez des chevaux souffrant de pousse ne sont pas parvenus à améliorer les signes cliniques, la PaO₂ et la neutrophilie pulmonaire, mais ont permis une amélioration des paramètres mécaniques (compliance dynamique et résistance pulmonaire) après un mois de traitement (VAN DEN HOVEN et 2003). Des recherches complémentaires sur les différentes préparations à base de plantes disponibles sont nécessaires.

Une autre étude a montré que l'administration d'huile de tournesol et d'huile de gras de phoque change les ratios d'acides gras dans le plasma et les phospholipides membranaires des leucocytes, ainsi que le nombre et la proportion des leucocytes dans les voies respiratoires (KHOL-PARISINI et al 2007). Ainsi, les acides gras polyinsaturés d'origine alimentaire pourraient jouer un rôle sur l'inflammation pulmonaire des chevaux poussifs, et des études additionnelles sont là encore nécessaires pour évaluer leurs effets sur les médiateurs de l'inflammation et leurs potentielles conséquences cliniques sur les animaux symptomatiques.

En conclusion, un changement environnemental est fondamental pour le traitement de la pousse. Si ce changement s'avère impossible à mettre en œuvre ou insuffisant, un traitement anti-inflammatoire à base de corticoïdes associés à des bronchodilatateurs (de préférence par inhalation) doit être mis en place pour la prévention des récives. Lors de crise aiguë de pousse, l'administration par voie intraveineuse est préférable.

Par ailleurs, de nouvelles thérapies chez les patients asthmatiques sont en cours d'évaluation et pourraient être utiles pour le traitement de la pousse.

8) PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES CONCERNANT LES CYTOKINES

Les cytokines et chémokines, en tant que médiateurs jouant un rôle clé dans l'orchestration de la réponse inflammatoire et immunitaire, constituent des cibles thérapeutiques potentielles (CUNNINGHAM & DUNKEN 2008).

Des études récentes reliant la région du chromosome 13 contenant le gène du récepteur α à l'interleukine 4 et la pousse, ainsi que les multiples effets immunorégulateurs de cette cytokine, suggèrent que l'inhibition d'IL-4 constituerait une piste thérapeutique intéressante, de même que l'interleukine 13. Cependant ceci a déjà été essayé chez l'homme sans grand succès. Le blocage de l'interleukine 5, qui joue un rôle dans la différenciation des éosinophiles, semble moins intéressant du fait de la faible implication des éosinophiles dans la pousse. Une action sur le TNF α peut également être envisagée, soit en le bloquant directement, soit via l'inhibition de son enzyme de conversion (TACE). L'interféron γ (IFN γ) a été utilisé en médecine humaine et canine contre la dermatite atopique mais il est peu sûr que son administration serait une approche utile dans le traitement de la pousse. En revanche, l'augmentation de l'expression de l'ARNm de l'interleukine 8 dans les cellules épithéliales et le liquide de LBA des chevaux poussifs symptomatiques a bien été démontrée, ainsi que le rôle d'IL-8 dans le recrutement des neutrophiles. Par conséquent, l'inhibition d'IL-8 constitue une piste très intéressante, mais son effet bénéfique chez l'homme en COPD a été testé et ses limites démontrées. Enfin, il est reconnu que la présence d'antigènes bactériens oriente la réponse immunitaire vers une réponse Th1 et supprime la synthèse d'IgE. Un vaccin à base de *Mycobacterium spp.* contre l'hypersensibilité aux piqûres d'insecte est actuellement à l'étude et semble prometteur. Un tel vaccin pourrait être intéressant dans le cadre de la RAO même si un doute persiste quant à l'implication des IgE.

En éclaircissant la physiopathologie de la pousse, il deviendra plus facile d'identifier les cytokines d'intérêt thérapeutique et d'envisager de nouveaux traitements. En attendant, les traitements « classiques » de la pousse à base de corticostéroïdes et de bronchodilatateurs, mais surtout associés à une bonne gestion des poussières de l'environnement, restent les mieux indiqués.

C. Evaluation critique des différents protocoles employés

Les qualités et limites des différents traitements mis en place contre la pousse, ainsi qu'une analyse critique des protocoles ayant permis de les valider, font l'objet d'une revue présentée au WEAS en 2009 par COUETIL afin de fournir des bases de médecine factuelle relatives à cette affection.

Les études cliniques sont ainsi classées en 5 grades : **A** (preuve de haute qualité) pour les essais randomisés bien conduits, **B** (qualité modérée) pour les études de cohortes et études de cas-témoins, **C** (faible qualité) pour les séries de cas et résultats frappants mais non confirmés par un essai clinique, **D** (qualité médiocre) pour les opinions d'experts basés sur leur expérience clinique et études descriptives. Enfin, la preuve scientifique peut être manquante ou contradictoire, et le jugement sur l'efficacité du traitement proposé nécessiter de plus amples recherches (grade **1** ou incomplet).

La sélection des cas cliniques inclus est également primordiale dans le jugement de la qualité d'un protocole (et de l'efficacité du traitement qui en découle), d'où la redéfinition des phénotypes et l'emploi de scores cliniques présentés précédemment.

Enfin, l'objectif thérapeutique dépend grandement de l'activité attendue du cheval après son traitement, de la sévérité de la maladie, et des tentatives thérapeutiques précédentes.

Au final, le praticien doit déterminer le meilleur traitement pour chaque cas particulier, en se fondant sur les données de la médecine factuelle et en intégrant son expertise clinique dans le contexte cheval-cavalier-entraîneur.

De nombreuses études de grade A et B ont mis en exergue l'importance d'un environnement pauvre en poussières. Lorsque cette mesure est insuffisante, ou impossible à respecter, un traitement médical est indiqué en complément : l'usage de corticostéroïdes a été

validé par des essais cliniques aléatoires (grade A) ; l'usage de bronchodilatateurs améliore les signes cliniques et la fonction pulmonaire avec une preuve scientifique correcte (A) ; les immunomodulateurs ont montré leur efficacité clinique sur l'inflammation respiratoire des chevaux de courses. Cependant leurs effets cliniques, sur l'amélioration des performances notamment, attendent d'être confirmés (grade 1).

La gestion environnementale est donc le paramètre thérapeutique qui a été jugé le plus efficace. On peut la combiner à un traitement médicamenteux de type anti-inflammatoire et broncho-dilatateur. Cependant, les molécules actuellement disponibles fournissent un traitement symptomatique et non étiologique. Ainsi, en l'absence de soustraction du cheval atteint de pousse aux poussières environnementales, ces traitements apporteront seulement une rémission temporaire des signes cliniques.

V. Pronostic et perspectives

La pousse est une maladie inflammatoire réversible dont le pronostic vital est bon mais dont les chevaux ne guérissent pas complètement : les chevaux RAO sont susceptibles de présenter des périodes d'exacerbation aigue en cas de mauvaise gestion de l'environnement notamment. L'impression de certains cliniciens conclurait même à la détérioration de la condition, avec des crises de pousse de plus en plus difficiles à gérer au fur et à mesure que le cheval vieillit. Les raisons de cette diminution de la réponse aux traitements avec l'âge sont inconnues mais pourraient être le résultat d'un remodelage des voies respiratoires profondes ou d'une potentielle inhibition (par feedback négatif) des récepteurs des corticoïdes.

A l'heure actuelle, il n'existe pas d'indicateurs pronostiques bien documentés. Le seul ayant été décrit concerne la réponse à l'atropine : en cas de détresse respiratoire, la réponse au test d'atropine (0,25 mg/kg IV, une seule injection) serait de valeur pronostique. La fonction respiratoire doit s'améliorer dans les quinze minutes suivant l'injection ou lorsque la fréquence cardiaque a atteint le double de sa valeur normale. Si le cheval ne répond pas favorablement à ce test, le pronostic est alors réservé (LEGUILLETTE, 2003).

Les études rétrospectives sont assez rares et ne permettent pas vraiment de prédire l'évolution de la maladie sur le long terme. Une étude réalisée entre 1991 et 1997 a montré que même si la principale recommandation dans la gestion du cheval RAO était la réduction des poussières de l'environnement, 75% des propriétaires des chevaux atteints laissaient leurs chevaux au box avec du foin (AVIZA et al 2001). 79% des chevaux de l'étude ont présenté une alternance de phases de rémission et d'exacerbation clinique après le diagnostic et traitement initial (changement d'environnement et corticoïdes). Plus de la moitié des propriétaires considéraient également que leurs chevaux présentaient une baisse de performances à cause de la pousse. Enfin, bien que la condition sportive des chevaux ait pu être altérée, l'inflammation pulmonaire persistante n'a pas semblé accélérer la mort des chevaux de l'étude, la demi-vie médiane après diagnostic de la pousse ayant été estimée à 8 ans.

La mort de l'animal se produit rarement à cause de la pousse en tant que telle. Cependant, certains chevaux sévèrement affectés peuvent être euthanasiés parce que les propriétaires sont incapables ou réticents à apporter les modifications environnementales nécessaires à leur cheval, ou plus rarement parce que l'animal ne répond plus à la thérapie mise en place : certains chevaux présentant de la bronchiectasie et/ou des bouchons de mucus dans les VRP ont peu ou pas répondu au changement d'environnement associé à une thérapie à base de corticoïdes et de bronchodilatateurs (LAVOIE et al 2004). Le pronostic vital chez ces chevaux à un stade avancé de la maladie est donc réservé à défavorable. D'autres chevaux ont également présenté une résistance aux corticoïdes systémiques alors qu'ils répondaient bien aux bronchodilatateurs (LAVOIE 2007).

L'impact des épisodes de rechute successifs est encore mal connu et pourrait contribuer à la mise en place progressive mais irréversible des remodelages des VRP. Par conséquent, il est important de respecter les mesures hygiéniques préventives visant à éviter les phases d'exacerbation clinique. L'accent doit être mis sur l'observance des changements d'environnement, qui semble pour l'instant faire défaut dans le suivi de la pousse.

CONCLUSION

La compréhension de la maladie a grandement progressé depuis sa première évocation il y a plusieurs siècles. Même si des zones d'ombre persistent quant à la nature de la réponse immunitaire, on s'accorde sur le fait que de nombreux types cellulaires différents, incluant les cellules luminales des VRP, les cellules épithéliales des VRP et les cellules musculaires lisses, sont activés et impliqués à différents stades du développement de la maladie. L'existence de lignées de chevaux RAO a également été montrée, mais la génétique de la maladie, considérée comme plurigénique, est en cours d'exploration.

Une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques impliqués dans la pousse, qui permettrait d'inhiber spécifiquement les molécules responsables de ce syndrome et de limiter les effets secondaires des traitements utilisés actuellement, est une priorité dans la recherche actuelle concernant la maladie. De nombreux articles paraissent tous les mois, mettant en évidence le rôle de telle ou telle cytokine, dans l'objectif d'aboutir à terme à un schéma physiopathologique précis qui ouvrirait de nouvelles perspectives thérapeutiques. En effet, la pousse possède une importance médicale non négligeable sur les chevaux dans les pays tempérés. Par ailleurs, les similitudes entre la pousse et le modèle asthmatique chez l'homme en ont fait une maladie d'intérêt majeur. Cependant, lorsqu'on y regarde de plus près, les publications récentes s'accordent sur le fait que la pousse résulte de mécanismes bien plus complexes que l'allergie observée en cas d'asthme atopique.

A la lumière des études les plus récentes sur les cytokines impliquées et l'orientation de la réponse immunitaire, peut-être est-il temps de reconsidérer la théorie de la dichotomie Th1/Th2 ? Le rôle de la réponse Th17 constitue également une piste importante car ce mécanisme produit l'interleukine pro-inflammatoire IL-17, dont l'expression augmente lors de tests de provocation au foin moisi. Nous avons en tête les quatre modèles classiques d'hypersensibilité, et la pousse, parce qu'elle ne rentre réellement dans aucune de ces classe d'hypersensibilité, nous dérange. Sa physiopathologie pourrait-elle être un hybride, entre l'hypersensibilité de type 1, 3 et/ou 4, ou encore entre hypersensibilité et inflammation non spécifique ? Pourrait-elle devenir un cinquième modèle d'hypersensibilité, spécifique à l'espèce équine et différent des réactions étudiées jusqu'à maintenant ?

Ce sont ces questions, et les perspectives qu'elles suscitent, qui passionnent actuellement les chercheurs s'efforçant de déterminer la génétique et le contrôle de l'expression des leucocytes et autres effecteurs cellulaires ayant un rôle dans la pousse, autrement dit de lire « la boîte noire des cellules blanches » (ART & ROBINSON 2008).

AGREMENT SCIENTIFIQUE

En vue de l'obtention du permis d'imprimer de la thèse de doctorat vétérinaire

Je soussignée, **Séverine BOULLIER**, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de **Marie DENYS** intitulée « *Physiopathologie de l'obstruction récurrente des voies respiratoires chez le cheval : Etude bibliographique et actualités* » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.

Fait à Toulouse, le 4 Octobre 2011
Docteur **Séverine BOULLIER**
Enseignant chercheur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse



Vu :
Le Directeur de l'Ecole Nationale
Vétérinaire de Toulouse
Professeur **Alain MILON**



Vu :
Le Président du jury :
Professeur **Bettina COUDERC**



Vu et autorisation de l'impression :
Le Président de l'Université
Paul Sabatier
Professeur **Gilles FOURTANIER**

07 OCT. 2011


Conformément à l'Arrêté du 20 avril 2007, article 6, la soutenance de la thèse ne peut être autorisée qu'après validation de l'année d'approfondissement.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ABRAHAM G, BRODDE OE, UNGEMACH FR, (2002) Regulation of equine lymphocyte β -adrenoreceptors under the influence of clenbuterol and dexamethasone. *Equine Vet J* **34** (6) : 587-593
- AINSWORTH DM, GRÜNIG G, MATYCHAK MB et al, (2003) Recurrent airway obstruction (RAO) in horses is characterised by IFN- γ and IL-8 production in broncho-alveolar lavage cells. *Vet Immunol Immunopathol*, 96 : 83-91.
- AINSWORTH DM, (2009) Recurrent airway obstruction. In: B.P. SMITH (2009), *Large Animal Internal Medicine*, 4th ed., Mosby Elsevier, St. Louis : 556-562.
- AINSWORTH DM, (2010) Review of Recurrent Airway Obstruction (RAO, heaves) : Diagnosis and treatment options. *Proceedings of the AAEP Focus on Upper and Lower Respiratory Diseases - Salt Lake City, UT, USA*
- ART T, KIRSCHVINK N, SMITH N, LEKEUX P, (1999) Indices of oxidative stress in blood and pulmonary epithelium lining fluid in horses suffering from recurrent airway obstruction. *Equine Vet J* **31** (5) : 397-401.
- ART T & ROBINSON NE, (2008) Hunting for a key to the enigma of heaves in the black box of the white cells. *The Veterinary Journal* **177** : 307-308
- AVIZA GA, AINSWORTH DM, EICKER SW et al, (2001) Outcome of horses diagnosed with and treated for heaves (recurrent airway obstruction). *Equine Vet Educ* **13** (5) : 243-246
- BAKOS Z, VOROS K, KELLOKOSKI H et al, (2003) Comparison of the caudal lung borders determined by percussion and ultrasonography in horses with recurrent airway obstruction. *Acta Vet Hung* **51** : 249-258.
- BEADLE RE, (1983) Summer pasture-associated obstructive pulmonary disease. In : ROBINSON NE *Current therapy in equine medicine*. WB Saunders, Philadelphia : 512-516.
- BRACHER V, VON FELLEBERG R, WINDER CN et al, (1991) An investigation of the incidence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in random populations of Swiss horses. *Equine Vet J* **23** : 136-141.
- CHRISTMANN U, RICHARD E, DUPUIS-TRICAUD MC et al, (2011) Les liquides respiratoires chez le cheval athlète : prélèvement, conservation et acheminement. *Pratique vétérinaire équine* **43** (169) : 15-21.
- CORTES ML, (2009) *Evaluation de l'hémostase chez les chevaux atteints de pousse*, Thèse Méd. Vét., ENV Alfort
- COUËTIL LL, ROSENTHAL FS, SIMPSON CM, (2000) Forced expiration : a test for airflow obstruction in horses. *Journal of Applied Physiol.* **88** : 1870-1879.

COUËTIL LL, ROSENTHAL FS, DENICOLA DB et al, (2001) Clinical signs, evaluation of BAL fluid, and assessment of pulmonary function in horses with inflammatory respiratory disease. *American Journal of Veterinary Research* **62** (4) : 538-546.

COUËTIL LL, (2006) Caractérisation fonctionnelle et moléculaire de maladies inflammatoires du poumon chez le cheval de sport. *Thèse de doctorat vétérinaire*, Université de Liège.

COUËTIL LL, (2011) Les tests de fonction respiratoire chez le cheval. *Pratique vétérinaire équine* **43** (169) : 7-14.

CUNNINGHAM FM, DUNKEL B, (2008) Equine recurrent airway obstruction and insect bite hypersensitivity : understanding the diseases and uncovering possible new therapeutic approaches. *The Vet Journal* **177** (3) : 334-344

DAUVILLIER J, FELIPPE MJB, LUNN DP et al, (2011) Effect of long-term fluticasone treatment on immune function in horses with heaves. *J Vet Intern Med* **25** : 549-557

DAVIS MS, LOCKARD AJ, MARLIN DJ et al, (2002) Airway cooling and mucosal injury during cold weather exercise. *Equine Vet J Suppl* **34** : 413-416

DELUCA L, ERB NH, YOUNG JC et al, (2008) The effect of adding oral dexamethasone to feed alterations on the airway cell inflammatory gene expression in stabled horses affected with recurrent airway obstruction. *J Vet Intern Med* **22** : 427-435

DERKSEN FJ, BROWN CM, SONEA I et al, (1989) Comparison of transtracheal aspirate and bronchoalveolar lavage cytology in 50 horses with chronic lung disease. *Equine Vet J*. **21** (1) : 23-26

DIXON PM, RAILTON DI, MCGORUM BC, (1995a) Equine pulmonary disease: a case control study of 300 referred cases. Part 1: Examination techniques, diagnostic criteria and diagnoses. *Equine Vet J* **27** (6) : 416-421.

DIXON PM, RAILTON DI, MCGORUM BC, (1995b) Equine pulmonary disease: a case control study of 300 referred cases. Part 2: Details of animals and of historical and clinical findings. *Equine Vet J* **27** (6) : 422-427.

DIXON PM, RAILTON DI, MCGORUM BC, (1995c) Equine pulmonary disease: a case control study of 300 referred cases. Part 3: Ancillary diagnostics findings. *Equine Vet J* **27** (6) : 428-435.

DIXON PM, RAILTON DI, MCGORUM BC, (1995d) Equine pulmonary disease: a case control study of 300 referred cases. Part 4: Treatments and re-examination findings. *Equine Vet J* **27** (6) : 436-439.

DUBOIS AB, BRODY AW, LEWIS DH et al, (1956) Oscillation mechanics of lungs and chest in man. *Journal of Applied Physiology* **19** : 653-658.

EWART SL et ROBINSON NE, (2007) Genes and respiratory disease : a first step on a long journey. *Equine Vet J* **39** (3) : 270-274.

FAIRBAIRN SM, LEES P, PAGE CP, (1993a) Duration of antigen-induced hyperresponsiveness in horses with allergic respiratory disease and possible links with early airway obstruction. *J Vet Pharmacol Therap* **16** : 469-476

FAIRBAIRN SM, PAGE CP, LEES P et al, (1993b) Early neutrophil but not eosinophil or platelet recruitment to the lungs of allergic horses following antigen exposure. *Clin Exp Allergy*, **23**, 821-828.

FORTIER G, HARY C, MAILLARD K et al, (2004) Liquides respiratoires : apports du laboratoire. *Pratique vétérinaire équine* **36** (numéro spécial) : 31-40.

GALLIVAN GJ, VIEL L, McDONELL WN, (1990) An evaluation of the multiple-breath nitrogen washout as a pulmonary function test in horses. *Can J Vet Res* **54** : 99-105

GERBER H, (1973) Chronic pulmonary disease in the horse. *Equine Vet Journal* **5** : 26-31.

GERBER V, GEHR P, STRAUB R et al, (1997) Mucus quality on horse tracheal epithelium – microscopic grading based on transparency. *Respir Physiol.* **107** (1) : 67 - 74

GERBER V, KING M, SCHNEIDER DA & ROBINSON NE, (2000) Tracheobronchial mucus viscoelasticity during environmental challenge in horses with recurrent airway obstruction. *Equine Vet J.* **32** (5) : 411 - 417

GERBER V, LINDBERG A, BERNET C & ROBINSON NE, (2004a) Airway mucus in recurrent airway obstruction – Short-term response to environmental challenge. *J Vet Intern Med* **18** : 92 - 97

GERBER V, STRAUB R, MARTI E et al, (2004b) Endoscopic scoring of mucus quantity and quality : observer and horse variance and relationship to inflammation, mucus viscoelasticity and volume. *Equine Vet J.* **36** (7) : 576 - 582

GERBER V & ROBINSON NE, (2007) Airway secretions and mucociliary function. In: MCGORUM BC, DIXON PM, ROBINSON NE, SCHUMACHER J. *Equine respiratory medicine and surgery*. Saunders Elsevier, 55-69.

GERBER V, FEIJTER-RUPP H, WAGNER J et al, (2009a) Differential association of MUC5AC and CLCA1 expression in small cartilaginous airways of RAO-affected and control horses. *Equine Vet J.* **41** (8) : 817 - 823

GERBER V, BALERI D, KLUKOWSKA-ROTZLER et al, (2009b) Mixed inheritance of Equine Recurrent Airway Obstruction. *J Vet Intern Med* **23** : 626 - 630

GERBER V, SCHOTT II HC, ROBINSON NE, (2011) Owner assessment in judging the efficacy of airway disease treatment. *Equine Vet J* **43** (2) : 153 - 158

GILLEPSIE J, (1974) The role of the respiratory system during exertion. *Journal of the South African Vet Association* **45** : 305-309.

GONCAROVSKOY KO, MISKOVIC M, PEREZ-MORENO C et al, (2010) Efficacy and safety of sound wave treatment of recurrent airway obstruction in horses. *J Vet Intern Med* **24** : 1503-1508

- HERHOLZ CP, GERBER V, TSCHUDI P et al, (2003) Use of volumetric capnography to identify pulmonary dysfunction in horses with or without clinically apparent recurrent airway obstruction. *Am J Vet Res* **64** : 338-345
- HERSZBERG B, RAMOS-BARBON D, TAMAOKA M et al, (2006) Heaves, an asthma-like equine disease, involves airway smooth muscle remodeling. *J Allergy Clin Immunol* **118** (2) : 382-388
- HOFFMAN AM, KUEHN H, RIEDELBERGER K et al, (2001) Flowmetric comparison of respiratory inductance plethysmography and pneumotachography in horses. *Journal of Applied Physiol.* **91** : 2767-2775.
- HOFFMAN AM, (2002) Clinical application of pulmonary function testing in horses. In : LEKEUX P (ed), *Equine Respiratory Diseases*, International Veterinary Information Service, Ithaca NY (www.ivis.org).
- HOFFMAN AM, OURA TJ, RIEDELBERGER KJ & MAZAN MR, (2007) Plethysmographic comparison of breathing pattern in heaves (Recurrent Airway Obstruction) versus experimental bronchoconstriction or hyperpnea in horses. *J Vet Intern Med*, **21** : 184-192
- HOFFMAN AM, (2008) Broncho-alveolar lavage : sampling techniques and guidelines for cytologic preparation and interpretation. *Vet Clin North Am Equine Pract* **24** (1) : 423-435
- HOROHOV BW, BEADLE RE, MOUCH S et al, (2005) Temporal regulation of cytokine mRNA expression in equine recurrent airway obstruction. *Vet. Immunol. Immunopathol.* **108** : 237-245.
- JACKSON CA, BERNEY C, JEFcoat AM et ROBINSON NE, (2000) Environment and prednisone interactions in the treatment of recurrent airway obstruction (heaves). *Equine Vet J*, **32** : 432-438.
- JEFcoat AM, HOTCHKISS JA, GERBER V et al, (2001) Persistent mucin glycoprotein alterations in equine recurrent airway obstruction. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* **281** : L704-L712
- JOSE-CUNILLERAS E, KOHN CW, HILLIER A, SAVILLE WJ, LORCH G, (2001) Intradermal testing in healthy horses and horses with chronic obstructive pulmonary disease, recurrent urticaria, or allergic dermatitis. *J Am Vet Med Assoc* **219** (8) : 1115-1121.
- JOST U, KLUKOWSKA-RÖTZLER J, DOLF G et al (2007) A region on equine chromosome 13 is linked to recurrent airway obstruction in horses. *Equine Vet J* **39** (3) : 236-241
- KIRSCHVINK N, FIEVEZ L, BOUGNET V et al, (2002) Effect of nutritional antioxidant supplementation on systemic and pulmonary antioxidant status, airway inflammation and lung function in heaves-affected horses. *Equine Vet J* **34** (7) : 705-712
- LAAN T, (2009) Clenbuterol and other β 2-agonists-pulmonary effects. In : *Proceedings of the 4th World Equine Airways Symposium* (WEAS 2009)
- LARSON VL et BUSCH RH, (1985) Equine tracheobronchial lavage: comparison of lavage cytologic and pulmonary histopathologic findings. *Am J Vet Res*, **46** : 144-146.

- LAVOIE JP, MAGHNI K, DESNOYERS M et al, (2001) Neutrophilic airway inflammation in horses with heaves is characterised by a th2-type cytokine profile. *Am J Respir Crit Care Med*, **164**, 1410-1413.
- LAVOIE JP, LEGUILLETTE R, PASLOSKE K et al, (2002) Comparison of effects of dexamethasone and the leukotriene D4 receptor antagonist L-708,738 on lung function and airway cytologic findings in horses with recurrent airway obstruction. *Am J Vet Res*, **63** : 579-585.
- LAVOIE JP, DALLE S, BRETON L et al, (2004) Bronchiectasis in three adult horses with heaves. *J Vet Intern Med* **18** : 757-760
- LAVOIE JP, (2007) Recurrent airway obstruction RAO (heaves) and summer-pasture-associated obstructive pulmonary disease SPAOPD. In: MCGORUM BC, DIXON PM, ROBINSON NE, SCHUMACHER J. *Equine respiratory medicine and surgery*. Saunders Elsevier, 565-589.
- LECLERE M, LEFEBVRE-LAVOIE J, BEAUCHAMP G & LAVOIE JP, (2010) Efficacy of oral prednisolone and dexamethasone in horses with recurrent airway obstruction in the presence of continuous antigen exposure. *Equine Vet J* **42** (4) : 316-321
- LEGUILLETTE R, (2003) Recurrent airway obstruction - heaves. *Vet Clin North Am Equine Pract*, **19** (1) : 63-86.
- LORCH G, HILLIER A, KWOCHKA KW et al, (2001) Comparison of immediate intradermal test reactivity with serum IgE quantitation by use of a radioallergosorbent test and two ELISA in horses with and without atopy. *J Am Vet Med Assoc* **218** : 1314-1322
- LOWELL FC, (1964) Observations on heaves. An asthma-like syndrome in the horse. *J Allergy Clin Immunol*, **35** : 322-330.
- LUNN DP, BREATHNAC C, SOBOLL G, (2007) Immunology and Immunopathology. In: MCGORUM BC, DIXON PM, ROBINSON NE, SCHUMACHER J. *Equine respiratory medicine and surgery*. Saunders Elsevier, 71-81.
- MAIR TS, (1996) Bacterial pneumonia associated with corticosteroid therapy in three horses. *Vet Rec*, **138** : 205-207.
- MARLIN DJ, SCHROTERT RC, CASHMAN PM et al, (2002) Movements of thoracic and abdominal compartments during ventilation at rest and during exercise. *Equine Vet J Suppl* **34** : 384-390.
- MARLIN DJ & DEATON CM, (2007) Pulmonary Function Testing. In: MCGORUM BC, DIXON PM, ROBINSON NE, SCHUMACHER J. *Equine respiratory medicine and surgery*. Saunders Elsevier, 211-233.
- MARTI E, GERBER H, ESSICH G et al, (1991) The genetic basis of equine allergic diseases. 1. Chronic hypersensitivity bronchitis. *Equine Vet J*, **23** : 457-460.

MCGORUM BC, DIXON PM, HALLIWELL RE, (1993) Responses of horses affected with chronic obstructive pulmonary disease to inhalation challenges with mould antigens. *Equine Vet J* **25** (4) : 261-267.

MCGORUM BC, DIXON PM, (1999) Summer pasture-associated obstructive pulmonary disease (SPAOPD) : an update. *Equine Vet Education* **11** (3) : 121-123.

MISKOVIC M, COUETIL L, THOMPSON CA, (2007) Lung function and airway cytologic profiles in horses with recurrent airway obstruction maintained in low-dust environments. *J Vet Intern Med* **21** : 1060-1066

MILLERICK-MAY V (2009), Quantification and control of environmental contaminants in stables. In : *Proceedings of the 4th World Equine Airways Symposium* (WEAS 2009)

MOORE BR, KRAKOWKA S, ROBERTSON JT et al, (1995) Cytologic evaluation of bronchoalveolar lavage fluid obtained from Standardbred racehorses with inflammatory airway disease. *American Journal of Veterinary Research* **56** : 562-567.

MORAN G, BUECHNER-MAXWELL V, FOLCH H et al, (2011) Increased apoptosis of CD4 and CD8 T lymphocytes in the airways of horses with recurrent airway obstruction. *Vet Res Commun* **35** : 447-456

MUNOZ DIAZ TT, (2009) *Etude des effets secondaires associés à un traitement prolongé de fluticasone inhalée chez les chevaux atteints de souffle (asthme équin)*. Mémoire FMV Montréal

NAYLOR JM, CLARK EG, CLAYTON HM, (1992) Chronic obstructive pulmonary disease : usefulness of clinical signs, bronchoalveolar lavage, and lung biopsy as diagnostic and prognostic aids. *Can Vet J* **33** : 591-598

OLSZEWSKI MA, ROBINSON NE, ZHU FX et al, (1999) Mediators of anaphylaxis but not activated neutrophils augment cholinergic responses of equine small airways. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* **276** : 522 - 529

PETSCHKE VM, DERKSEN FJ, ROBINSON NE, (1994) Tidal breathing flow-volume loops in horses with recurrent airway obstruction (heaves). *Am J Vet Res* **55** (7) : 885-891.

PICANDET V (2003) *Comparaison de l'efficacité et de la tolérabilité de l'isofluprédone et de la dexaméthasone dans le traitement des chevaux atteints du souffle (COPD)*. Thèse Méd. Vét., Alfort, n°157.

RELAVE F, DAVID F, LECLERE M et al, (2010) Thoracoscopic lung biopsies in heaves-affected horses using a bipolar tissue sealing system. *Veterinary Surgery* **39** : 839-846.

ROBINSON NE, OLSZEWSKI M, BERNEY C et al, (1994) Are clinical signs an indicator of the severity of airway obstruction ? In : *Proceedings of the 13th Veterinary Respiratory Symposium*, A-11

ROBINSON NE, (2001) International Workshop on equine chronic airway disease. *Equine Vet J* **33** : 5-19.

ROBINSON NE & LEKEUX P, (2001) Recurrent airway obstruction (heaves). In : *Equine Respiratory Diseases*, P. Lekeux (Ed.) Publisher: International Veterinary Information Service (www.ivis.org), Ithaca, New York, USA.

ROBINSON NE, JACKSON C, JEFcoat A et al, (2002) Efficacy of three corticosteroids for the treatment of heaves. *Equine Vet J* **34** (1) : 17-22

ROBINSON NE, KARMAUS W, HOLCOMBE SJ et al, (2006) Airway inflammation in Michigan pleasure horses : prevalence and risk factors. *Equine Vet J* **38** (4) : 293-299

ROBINSON NE, (2007a) Respiratory function. In : CUNNINGHAM JG, KLEIN BG. *Textbook of veterinary physiology*. Saunders Elsevier, 565-618

ROBINSON NE, (2007b) How horses breathe : the respiratory muscles and the airways. In : MCGORUM BC, DIXON PM, ROBINSON NE, SCHUMACHER J. *Equine respiratory medicine and surgery*. Saunders Elsevier, 19-29.

ROBINSON NE, (2007c) Editorial : Heaves, genes and Victorians. *J Vet Intern Med*, **21** : 1 - 2

ROSE R., HODGSON D, (1994) Investigation of poor performance. In : Hodgson D., Rose R. (Eds.), *The Athletic Horse*. WB Saunders : Philadelphia : 259-266.

RUBIE S, ROBINSON NE, STOLL M et al, (1993) Flunixin meglumine blocks furosemide-induced bronchodilatation in horses with chronic obstructive pulmonary disease. *Equine Vet J* **25** : 138-142

SAGE AM, VALBERG S, HAYDEN DW, et al (2006) Echocardiography in a horse with cor pulmonale from recurrent airway obstruction. *J Vet Intern Med*, **20** : 694-696

SASSE HH (1971) *Some pulmonary function tests in horses : an aid to early diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease (heaves) in horses*. PhD thesis, University of Utrecht.

SCHMALLENBACH KH, RAHMAN I, SASSE HHL et al, (1998) Studies on pulmonary and systemic *Aspergillus fumigatus*-specific IgE and IgG antibodies in horses affected with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Vet Immunol Immunopathol* **66** : 245-256

SEAHORN TL, BEADLE RE, MCGORUM BC et al, (1997) Quantification of antigen-specific antibody concentrations in tracheal lavage fluid of horses with summer pasture-associated obstructive pulmonary disease. *Am J Vet Res* **58** : 1408-1411

SNAPPER MR, (1986) Large animal models in asthma. *Am Rev Respir Dis*, **133** : 351-352.

TAHON L, BASELGIA S, MARTI E, (2004) Tests sanguins et allergologie lors d'obstruction récurrente des voies respiratoires. *Pratique vétérinaire équine* **36** (numéro spécial) : 69-77.

VAN ERCK E, VOTION D, ART T et al, (2004) Measurement of respiratory function by impulse oscillometry in horses. *Equine Vet J*. **36** : 21-28.

VOTION DM, VANDENPUT SN, DUVIVIER DH et al, (1999) Alveolar clearance in horses with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Veterinary Research* **60** : 495-500.

VOTION DM, (2001) Scintigraphy In: *Equine Respiratory Diseases*, Lekeux P. (Ed.) International Veterinary Information Service, Ithaca NY (www.ivis.org), 2001; B0307.1201

WATSON JL, STOTT JL, BLANCHARD MT et al (1997) Phenotypic characterization of lymphocyte subpopulations in horses affected with chronic obstructive pulmonary disease and in normal controls. *Vet Pathol* **34** (2) : 108-116.

WILLIAMS W (1874) Asthma, broken wind. In: *The principles and practice of veterinary medicine*. Edinburgh: Maclachlan and Stewart : 358-363.

WILSON DV, SCHOTT HC, ROBINSON NE et al, (2006) Response to nasopharyngeal oxygen administration in horses with lung disease. *Equine Vet J* **38** (3) : 219-223

WHITTAKER AG, LOVE S, PARKIN TDH et al, (2009) Stabling causes a significant increase in the pH of equine airway. *Equine Vet J* **41** (9) : 940-943.

WONG DM, BUECHNER-MAXWELL VA, MANNING TO et al, (2005) Comparison of results for intradermal testing between clinically normal horses and horses affected with recurrent airway obstruction. *American Journal of Veterinary Research* **66** (8) : 1348-1355.

WOODS PS, ROBINSON NE, SWANSON MC et al, (1993) Airborne dust and aeroallergen concentration in a horse stable under two different management systems. *Equine Vet J*, **25** : 208-213.

WYSE CA, SKELDON KD, HOTCHKISS JW et al, (2005) Effects of changes to the stable environment on the exhalation of ethane, carbon monoxide and hydrogen peroxide by horses with respiratory inflammation. *Veterinary Record* **157** : 408-412.

YOUNG SS, TESAROWSKI D (1994) Respiratory mechanics of horses measured by conventional and forced oscillation techniques. *Journal of Applied Physiol.* **76** : 2467-2472.

YU MF, WANG ZW, ROBINSON NE, DERKSEN FJ, (1994) Modulation of bronchial smooth muscle function in horses with heaves. *J Appl Physiol.* **77** : 2149 - 2154

ANNEXES

Annexe 1 : Récapitulatif des différentes cytokines associées aux réponses T-helper (Th1/Th2)

| Cytokines associées aux différentes réponses T-helper | | | |
|---|---|-----|-----|
| Cytokine | Fonction | Th1 | Th2 |
| IL-2 | Fournit un signal de prolifération pour les LT. Agit aussi sur les LB, macrophages et cellules NK. Fortes concentrations en IL-2 stimulent l'activité cytotoxique des cellules NK et LT. | X | |
| IL-12 | Facteur de différenciation de cellules NK. Augmente la fonction NK et stimule la genèse de cellules Th-1. Produite par les macrophages. | X | |
| IFNγ | Produit par les cellules NK en réponse à IL-12, et par les cellules Th-1. Conduit à une augmentation de l'expression des molécules de classe 1 et 2 du CMH, à l'activation des macrophages et des lymphocytes cytotoxiques, et à la production d'IgGa et IgGb. | X | |
| IL-4 | Stimule la croissance, la maturation et la différenciation des LB. | | X |
| IL-5 | Stimule la prolifération des LB et la synthèse d'immunoglobulines. Stimule également la prolifération des LT et leur différenciation ainsi que la formation des éosinophiles dans la moelle osseuse. | | X |
| IL-6 | Promotion de la maturation des LB et de leur production d'immunoglobulines. Stimule la croissance des LT et la synthèse d'IL-2. Induit la production des protéines de phase aigue par les hépatocytes. Produite par les macrophages, LT, cellules stromales, fibroblastes et une grande variété d'autres lignées cellulaires. | | X |
| IL-10 | Facteur inhibiteur de la synthèse de cytokines. Inhibe la production d'IL-2 et d'IFN γ par les cellules Th1. | | X |
| IL-13 | Modère la production de cytokines par les macrophages/monocytes en activant les LB. | | X |

Annexe 2 : Score lésionnel utilisé pour la description des biopsies pulmonaires (NAYLOR et al 1992)

| Caractères histopathologiques | Score +1 | Score +2 |
|--|--|---|
| Hyperplasie de l'épithélium bronchiolaire | Une ou plusieurs voie(s) aérienne(s) avec hyperplasie modérée, souvent excentrique ou focale, supérieure ou égale à 1 épaisseur de cellule | Une ou plusieurs voie(s) aérienne(s) avec hyperplasie concentrique et sévère |
| Métaplasie des cellules caliciformes | Une ou plusieurs voie(s) aérienne(s) contiennent quelques cellules caliciformes épithéliales (PAS) +/- mucines dans la lumière | Une ou plusieurs voie(s) aérienne(s) où la plupart des cellules épithéliales sont caliciformes + mucines abondantes dans la lumière |
| Exsudat bronchiolaire dans la lumière | Mélange de mucines, neutrophiles, macrophages et débris cellulaires en petites quantités dans une ou plusieurs voie(s) aérienne(s) | Matériel similaire présent en abondance dans une ou plusieurs voie(s) aérienne(s) avec prédominance des neutrophiles |
| Fibrose péribronchiolaire | Une ou plusieurs voie(s) aérienne(s) entourée(s) de fibres de collagènes excessives et concentriques | |
| Infiltration lympho-plasmocytaire péribronchiolaire | Une ou plusieurs voie(s) aérienne(s) entourée(s) de quelques lymphocytes et de plasmocytes en moindre quantité | Manteau cellulaire dense de lymphocytes et plasmocytes entourant la plupart des voies aériennes +/- formation de follicules |
| Fibrose alvéolaire et/ou emphysème | Dépôts excessifs de collagène dans le septum inter-alvéolaire, associés à une dilatation et/ou déformation des espaces alvéolaires | |
| Hyperplasie des pneumocytes II | Pneumocytes prolifératifs et élargis dans la paroi d'une ou plusieurs alvéoles | |
| Mastocytes péri-bronchiolaires | Un à plusieurs mastocytes dans la lamina propria ou entourant une ou plusieurs bronchioles | Plus de 10 mastocytes visibles dans le même champ |
| Eosinophiles bronchiolaires | 1 à 5 éosinophiles au sein de la couche épithéliale ou entourant une ou plusieurs bronchioles | Plus de 5 éosinophiles présents |
| Neutrophiles bronchiolaires | Quelques neutrophiles dans la couche épithéliale, ou autour des voies aériennes et dans les alvéoles adjacentes | Nombreuses cellules présentes à différentes localisations |

Annexe 3 : Capnogrammes obtenus par capnographie volumétrique chez des chevaux sains (A) et RAO en phase de rémission (B), en phase clinique modérée (C) et en phase clinique exacerbée (D).

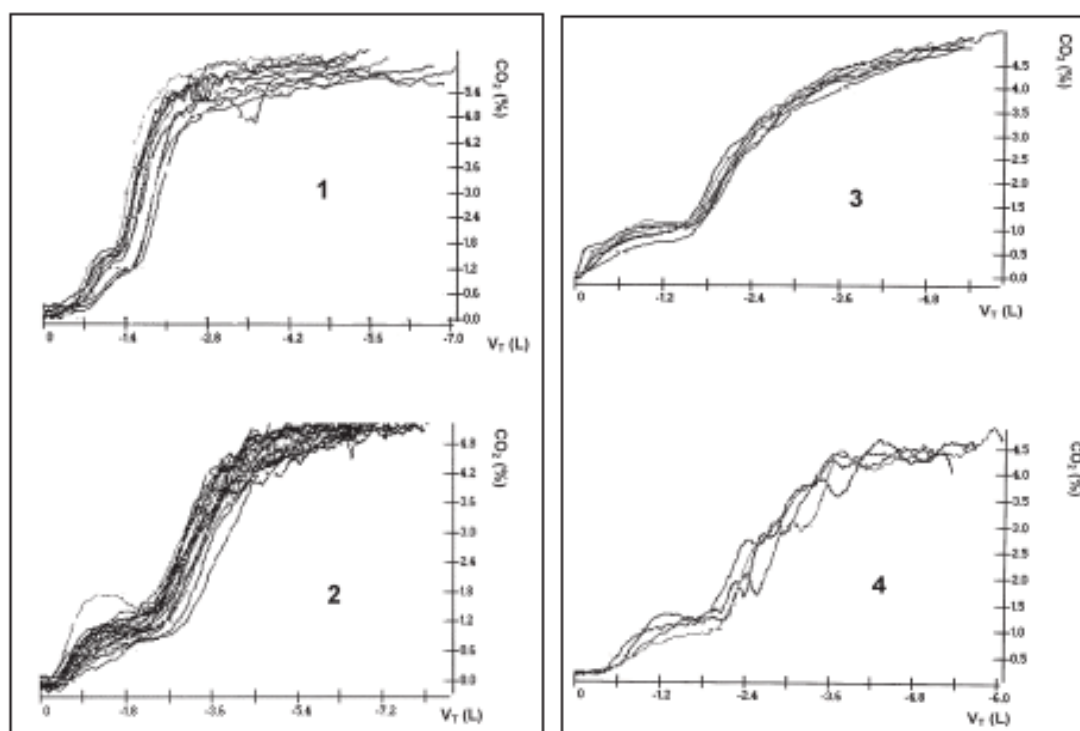


Figure 2—Volumetric capnograms of multiple expirations of a representative horse in each of 4 groups (1, healthy horse; 2, horse with recurrent airway obstruction [RAO] in remission; 3, horse with mild RAO; 4, horse with exacerbated RAO). Each line represents 1 breath; at least 60 breaths were analyzed in each horse.

Annexe 4 : Score HOARSI (Horse Owner Assessed Respiratory Signs Index)

| HOARSI | Signes cliniques | Sévérité de la maladie des VRP |
|--------|---|---|
| 1 | Aucun épisode de toux ou de jetage nasal | Absence de signes de maladie respiratoire |
| 2 | Jetage nasal muqueux +/- toux occasionnelle | Signes cliniques discrets de maladie respiratoire |
| 3 | Respiration anormale, toux régulière ou fréquente ou les 2 | Signes cliniques modérés de maladie respiratoire |
| 4 | Respiration anormale, toux régulière et fréquente accompagnée de mauvaises performances | Signes cliniques sévères de maladie respiratoire |

Annexe 5 : Scores endoscopiques évaluant l'accumulation de mucus dans la trachée

| Evaluation de la présence de mucus dans la trachée (scores /5) |
|--|
| 0 Pas de mucus visible |
| 1 Petites gouttes de mucus |
| 2 Nombreuses gouttes de mucus partiellement confluentes |
| 3 Mucus confluent dans la partie ventrale de la trachée ou nombreuses gouttes présentes sur tout le pourtour de la trachée |
| 4 Accumulation importante de mucus dans la partie ventrale de la trachée |
| 5 Quantité importante de mucus occupant plus de 25% de la trachée |

NOM et Prénom : DENYS Marie

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'OBSTRUCTION RECURRENTE DES VOIES RESPIRATOIRES CHEZ LE CHEVAL – ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE ET ACTUALITES

Couramment diagnostiquée dans l'Hémisphère Nord, et parfois confondue avec la maladie inflammatoire des petites voies respiratoires (IAD) dans les stades précoces de la maladie, l'obstruction récurrente des voies respiratoires (ou pousse ou RAO) n'en demeure pas moins une énigme en termes d'étiologie et de physiopathologie. De nombreux facteurs de risque ont été identifiés, le plus important étant l'environnement poussiéreux et la présence de foin dans l'alimentation. Cependant, les publications les plus récentes font également état de l'existence d'une prédisposition génétique complexe mettant potentiellement en jeu plusieurs gènes. Cette sensibilité individuelle ainsi héritée s'exprimerait plus ou moins ensuite selon les interactions entre l'hôte et son environnement. Cette étude bibliographique se concentre sur la physiologie pulmonaire et les hypothèses physiopathologiques actuellement discutées, notamment les composants de la réponse inflammatoire (bronchospasme, accumulation de mucus et remodelage des voies respiratoires profondes) et l'orientation de la réponse immunitaire, classiquement considérée comme de profil Th2. Cependant, différentes études contradictoires suggèrent l'existence d'une réponse mixte Th1/Th2 ou l'implication d'un phénomène purement inflammatoire, ou encore la coexistence de plusieurs mécanismes immunitaires différents selon le génotype du cheval mais aboutissant au même phénotype clinique.

Ce travail vise à présenter et à actualiser la description, l'épidémiologie, les hypothèses étiologiques, et surtout la physiopathologie de la maladie. Les moyens diagnostiques sont également discutés car ils sont importants pour compléter le tableau clinique de la maladie et indispensables à un diagnostic précis. Enfin les recommandations en termes de traitements actuels sont brièvement rappelées, ainsi que les possibilités en termes de prévention et de pronostic.

MOTS-CLES : cheval, obstruction récurrente des voies respiratoire, ORVR, pousse, RAO, inflammation

Name and surname : Marie DENYS

PHYSIOPATHOLOGY OF RECURRENT AIRWAY OBSTRUCTION IN THE HORSE – BIBLIOGRAPHICAL REVIEW AND NEWS

Commonly diagnosed in the Northern Hemisphere, and sometimes mistaken with inflammatory airway disease (IAD) in the early stages of the disease, recurrent airway obstruction (RAO or « heaves ») remains nonetheless an enigma in terms of etiology and physiopathology. Many risk factors have been identified, environment being the most important (dusty environment and feeding with moldy hay). However, recent publications have also reported the existence of a complex genetic background involving several potential genes. This individual sensitivity thus inherited could be more or less expressed, depending on interactions between the patient and his environment. This bibliographical study focuses on pulmonary physiology and various physiopathological hypothesis currently discussed, including the components of airway obstruction (bronchospasm, mucus accumulation and remodeling) and of pulmonary inflammation (neutrophilia), and the orientation of the immune response, typically considered Th2. However, several contradictory studies suggest the existence of a mixed Th1/Th2 response or the involvement of a purely inflammatory reaction, or the coexistence of different immune mechanisms depending on the genotype of the horse but leading to the same heavy phenotype.

This work aims to present and update the description, epidemiology, etiological hypotheses, and especially pathophysiology of the disease. Diagnostic methods are also widely discussed because they are important to complete the clinical picture of RAO and essential for an accurate diagnosis. Finally the recommendations in terms of current treatments are briefly recalled, as well as the possibilities of prevention and prognosis.

KEY-WORDS: horse, heaves, recurrent airway obstruction, RAO, inflammation